

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

Ines Katerina Damasceno Cavallo

**SUSPENSÃO DE ANTI-RETROVIRAIS
APÓS O PARTO E A OCORRÊNCIA DE
REBOTE DA CARGA VIRAL EM
MULHERES INFECTADAS PELO HIV**

Belo Horizonte

2008

Ines Katerina Damasceno Cavallo

**SUSPENSÃO DE ANTI-RETROVIRAIS
APÓS O PARTO E A OCORRÊNCIA DE
REBOTE DA CARGA VIRAL EM
MULHERES INFECTADAS PELO HIV**

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 a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Orientador: Prof. Dr. Victor Hugo de Melo.

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Andrade Pinto.

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2008

Aos meus pais,
pelo amor incondicional e carinho nos momentos difíceis.

Ao Rodrigo,
pelo eterno apoio, amor, cumplicidade e compreensão.

A todos que me amam.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr Victor Hugo de Melo, orientador desta tese, meu reconhecimento pelos muitos ensinamentos, paciência e por contribuir com minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Jorge Andrade Pinto, pela co-orientação neste estudo, pela disponibilidade e ensinamentos acadêmicos.

À Prof^a. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, pelos muitos ensinamentos obstétricos ao longo dos anos.

Às amigas Dr^a. Ana Christina Lacerda Lobato e Dr^a. Beatriz Amélia Monteiro de Andrade, pelo imenso tempo passado juntas, pelo companheirismo e pela ajuda imprescindível na realização deste estudo.

Aos colegas do grupo de Pesquisa Materno-Infantil do HC-UFMG, pelo convívio e apoio, em especial à Dr^a. Fabiana Maria Kakehasi e à Maria do Carmo Tavares, cuja contribuição foi essencial para viabilizar esta pesquisa.

Ao Manoel Cordeiro de Castro, pelas inúmeras coletas, essenciais para a realização deste trabalho.

À equipe de Obstetrícia do HC-UFMG, pela ajuda indispensável no manejo das pacientes na Maternidade.

Ao Prof. Dr. Aroldo Fernando Camargos, pelos ensinamentos profissionais e de vida. Pelo constante apoio e incentivo. Pelo exemplo admirável de liderança e ousadia.

À Dr^a. Cláudia Navarro Duarte Lemos, pelo carinho, pela confiança e pelo apoio incondicional e sempre.

Aos amigos do Laboratório de Reprodução Humana Aroldo Fernando Camargos, em especial à Dr^a. Márcia Mendonça, Dr. Francisco de Assis Nunes Pereira, Dr. Fábio Peixoto, à bióloga Maria das Graças e a todos que convivem comigo diariamente, pelos momentos deliciosos passados juntos, pelo exemplo de união, competência profissional e amizade.

A toda a minha família, que sempre acreditou na minha capacidade profissional e pelo exemplo de união e amizade.

A todos os meus amigos, presentes sempre, em todos os momentos importantes da minha vida.

Aos meus pais, responsáveis diretos pela pessoa que sou, pelo amor, carinho e exemplo de fidelidade.

Ao Rodrigo, por todos esses anos de amor, carinho, companheirismo e confiança. Pela alegria e pelos ensinamentos de vida e principalmente pelo exemplo de luta e determinação.

A todas as pacientes que concordaram em participar deste estudo; sem vocês seria impossível chegar até aqui. Obrigada.

RESUMO

O benefício da terapia anti-retroviral (TARV) na redução da transmissão mãe-filho já está bem estabelecido na literatura, entretanto, as conseqüências em longo prazo para essas mulheres ainda permanecem desconhecidas. Considerando-se a escassez de dados na era da TARV combinada sobre o comportamento da carga viral após o parto e suas possíveis conseqüências para as mulheres, o objetivo deste trabalho foi avaliar as alterações da carga viral e contagem de linfócito T CD4 positivo (LT-CD4+) seis meses após o parto e comparar essas alterações entre o grupo de mulheres que fizeram uso de TARV terapêutica e profilática. Trata-se de um estudo longitudinal, observacional, no qual foram avaliadas 112 mulheres; 60 receberam TARV profilática durante a gestação e 52 receberam TARV terapêutica, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG. Foi avaliada a ocorrência de rebote da carga viral em ambos os grupos e avaliados os fatores relacionados a esse rebote; 50 pacientes (84,7%) do grupo profilático tiveram rebote da carga viral contra apenas nove (15,3%) do grupo terapêutico ($p=0,000$). Tiveram diagnóstico da infecção durante a gestação atual ou anterior 42 pacientes com rebote (80,8%) e apenas 57,5% das sem rebote ($p=0,015$). No grupo com rebote, 84,9% não tinham critérios diagnósticos para síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS); no grupo sem rebote, 58,8% já tinham diagnóstico de AIDS ($p=0,000$). Além disso, o grupo com rebote da carga viral apresentou declínio na contagem de LT-CD4+ no sexto mês após o parto em 30,4% das pacientes, contra apenas 2,0% das pacientes sem rebote ($p=0,000$). Os grupos também diferiram quanto ao número de gestações, que foi mais alto no grupo sem rebote ($p=0,020$), ao número de consultas de pré-natal, mais alto também no grupo sem rebote ($p=0,001$), e na idade de início do pré-natal, sendo o início mais precoce no grupo sem rebote ($p=0,012$). Após análise multivariada, as variáveis que estatisticamente permaneceram relacionadas ao rebote da carga viral no sexto mês após o parto foram: tipo de TARV, declínio de LT-CD4+ e número de consultas de pré-natal. Portanto, pode-se concluir que, neste estudo, a suspensão dos anti-retrovirais após o parto promoveu significativo aumento da carga viral, associado ao declínio na contagem de LT-CD4+.

Palavras-chave: HIV. Carga viral. Linfócitos T CD4 positivo. Período pós-parto. Terapia anti-retroviral de alta atividade.

ABSTRACT

The benefits of potent antiretroviral therapy (ART) to decrease HIV mother-to-child transmission during pregnancy are well established. However, the safety of discontinuation of potent ART to the mother's future is unknown. Considering that women who discontinue ART at delivery may be at risk for additional increases in HIV-1 RNA postpartum, we aimed to evaluate changes in HIV-1 RNA and CD4 cell counts levels six months after pregnancy and to compare these results between two groups: women who discontinued ART at delivery (prophylactic group) and those continuing ART after delivery (therapeutic group). This prospective, observational, study was performed from January 2003 to December 2007. Local Etichis Review Board approval was obtained. A total of 112 women were included, 60 receiving prophylactic ART and 52 receiving therapeutical medication. We evaluate viral load rebound in both groups and their related factors. In the prophylactic group 84.7% of the women had viral load rebound against only 15.3% of the therapeutic one ($p=0.000$). Forty two women with viral load rebound (80.8%) were HIV diagnosed during pregnancy (actual or prior) against 57.5% of women without viral rebound ($p=0.015$). Among viral load rebound women, 84.9% had not been diagnosed with AIDS, in comparison to 58.8% of women with no viral rebound who had already been diagnosed with AIDS ($p=0.000$). Patients with viral load rebound had a significant decrease in their CD4 cell counts six months after delivery, 30.4% of patients against only 2.0% in no rebound group ($p=0.000$). The prior pregnancy rate was significant higher in the no rebound group ($p=0.020$), as well as the number of prenatal consultation ($p=0.001$). No viral rebound patients started the prenatal care earlier than rebound group ($p=0.012$). In multivariate regression, viral load rebound during postpartum was significant related with the type of ART used (prophylactic or therapeutic), the decrease in CD4 cell counts in postpartum, and the number of prenatal consultations. Our results suggest that discontinuation of ART after delivery increase HIV-1 RNA postpartum associated with CD4 cell counts decrease.

Keywords: HIV. Viral load. CD4-positive T-Lymphocytes. Postpartum period. Highly Active Antiretroviral Therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV	Anti-retroviral
AZT	Zidovudina
CDC	<i>Center of Disease Control</i>
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CV	Carga viral
D4T	Estavudina
EEM	Etil-éster-metanossulfônico
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Federal Drugs Administration</i>
HAART	Terapia anti-retroviral altamente ativa
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IP	Inibidor de protease
IQR	Intervalo interquartil
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo
LT-CD4+	Linfócito T CD4 positivo
NFV	Nelfinavir
NIH	<i>National Institute of Health- USA</i>
NVP	Nevirapina
OR	<u><i>Odds ratio</i></u>
PACTG 076	<i>Pediatrics Aids Clinical Trial Group 076</i>
PNAR	Pré-natal de alto risco

RNA	Ácido ribonucléico
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SMART	<i>Strategies for Management of Antiretroviral Therapy</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciencies</i>
TARV	Terapia anti-retroviral
TDF	Tenofovir
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNAIDS	<i>The United Nations Joint Programme on HIV/AIDS</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Variação de carga viral no terceiro trimestre, parto, puerpério (6-12 semanas) e seis meses após o parto, entre os grupos profilático e terapêutico.....	42
Gráfico 2 - Variação na contagem de LT-CD4+ durante o terceiro trimestre de gravidez, parto e puerpério (6-12 semanas) e seis meses pós-parto entre os grupos profilático e terapêutico.....	45
Gráfico 3 - Comparação entre a carga viral no primeiro, segundo e terceiro trimestres de gestação com o rebote da carga viral..	54
Gráfico 4 - Rebote da carga viral <i>versus</i> tipo de TARV.....	59
Gráfico 5 - Rebote da carga viral <i>versus</i> declínio de LT-CD4+.....	59
Gráfico 6 - Rebote da carga viral <i>versus</i> número de consultas de pré-natal.....	60
Gráfico 7 - Rebote da carga viral x número de gestações.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Comparação entre as características demográficas das pacientes e o tipo de TARV: profilático ou terapêutico.....	40
Tabela 2a - Comparação entre as características da infecção pelo HIV e o tipo de TARV: profilático ou terapêutico.....	41
Tabela 2b - Comparação das medianas da carga viral (\log_{10}) entre os grupos profilático e terapêutico.....	43
Tabela 2c - Comparação de médias de LT-CD4+ entre os grupos profilático e terapêutico.....	44
Tabela 3a - Comparação entre as características obstétricas e o tipo de TARV (profilático x terapêutico).....	46
Tabela 3b - Comparação entre as características obstétricas e o tipo de TARV (profilático x terapêutico).....	48
Tabela 4a - Comparação entre as características demográficas e a ocorrência de rebote da carga viral.....	49
Tabela 4b - Comparação entre as características da infecção pelo HIV e a ocorrência de rebote da carga viral.....	51
Tabela 4c - Comparação entre a contagem de LT-CD4+ % e o rebote da carga viral.....	52
Tabela 4d - Comparação entre o declínio de LT-CD4+ no sexto mês após o parto e a ocorrência de rebote da carga viral.....	53
Tabela 4e - Comparação entre as característica obstétricas com o rebote da carga viral.....	55
Tabela 4f - Comparação entre as características obstétricas com o rebote da carga viral.....	56
Tabela 4g - Variáveis que entraram no modelo inicial da análise multivariada.....	57
Tabela 4h - Variáveis significativas no modelo final da análise.....	58

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Infecção pelo HIV e gravidez.....	14
1.2 Alterações virológicas e imunológicas no puerpério.....	17
1.3 Terapia anti-retroviral na gravidez.....	19
1.4 Resistência viral após o parto.....	22
1.5 Efeitos da suspensão intermitente de anti-retrovirais.....	25
1.5.1 Suspensão dos anti-retrovirais após o parto.....	30
2 OBJETIVOS.....	31
2.1 Objetivo geral.....	31
2.2 Objetivos específicos.....	31
3 PACIENTES E MÉTODOS.....	32
3.1 Desenho do estudo.....	32
3.2 Pacientes.....	33
3.2.1 Critérios de inclusão.....	34
3.2.2 Critérios de exclusão.....	35
3.3 Métodos.....	36
3.3.1 Coleta de dados.....	36
3.3.2 Análise das amostras de sangue materno.....	37
3.3.3 Análise dos dados.....	37
4 RESULTADOS.....	39
4.1 Características maternas.....	39
4.1.1 Características demográficas.....	39
4.1.2 Características da infecção pelo HIV.....	40
4.1.3 Características obstétricas.....	46
4.2 Análise univariada.....	48
4.2.1 Rebote da carga viral em comparação com as características demográficas.....	49

4.2.2 Rebote da carga viral em comparação com as características da infecção pelo HIV.....	50
4.2.3 Rebote da carga viral em comparação com as características obstétricas.....	54
4.3 Análise multivariada.....	56
5 DISCUSSÃO.....	61
5.1 Características dos grupos.....	61
5.2 Rebote da carga viral.....	64
5.3 Alterações imunológicas.....	70
6 CONCLUSÃO.....	72
REFERÊNCIAS.....	73
APÊNDICES E ANEXO.....	78

1 Introdução

1.1 Infecção pelo HIV e gravidez

A pandemia causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua a mais importante doença infecciosa que ameaça a saúde pública mundial. Segundo *The United Nations Joint Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS), no final de 2007, 33,2 milhões de pessoas viviam com o HIV em todo o mundo, sendo 15,4 milhões mulheres. Há, na América Latina 1,6 milhão de pessoas infectadas, das quais 612 mil (36%) são mulheres. No Brasil, existem cerca de 600.000 casos. A faixa etária mais acometida é a de adultos jovens (homens e mulheres) entre 20 e 40 anos (UNAIDS, 2007). A predominância atual da transmissão heterossexual do HIV transformou as mulheres em um grande grupo de risco para adquirir a infecção (MELO *et al.*, 2005).

As novas terapias anti-retrovirais (TARV) têm modificado o perfil dessa infecção, outrora de evolução inexoravelmente letal, hoje uma doença com maior sobrevivência dos pacientes. Observou-se significativo declínio da transmissão vertical com o uso da terapia anti-retroviral nas mulheres e seus recém-nascidos, em todo o mundo. Várias medidas têm sido adotadas com essa finalidade: o uso de anti-retrovirais combinados (promovendo a queda da carga viral materna para menos que 1.000 cópias/mL ao final da gestação), a via de parto dependendo da carga viral, o uso de quimioprofilaxia com a zidovudina (AZT) na parturiente e no recém-nascido e a não-amamentação (BRASIL, 2006; MELO *et al.*, 2005).

Em 1994, os resultados do Protocolo 076 do *Pediatrics Aids Clinical Trial Group* (PACTG 076) evidenciaram redução de 67,5% na transmissão

vertical com o uso da AZT durante a gestação, no trabalho de parto e no parto propriamente dito e pelos recém-nascidos que foram alimentados exclusivamente com fórmula infantil (CONNOR *et al.*, 1994; THEA *et al.*, 1997). O estudo Ariel (CAO *et al.*, 1997) avaliou a influência da carga viral materna na transmissão da infecção para a criança, em gestantes que não amamentaram. A média de carga viral no grupo sem transmissão foi mais baixa que no grupo com transmissão materno-fetal, mas com significância limítrofe. Todavia, os autores não conseguiram determinar um valor que separasse os dois grupos.

A partir de 1998, Kind *et al.* sugeriram o benefício adicional do parto cesáreo na redução da transmissão vertical em mulheres em uso de zidovudina. Em metanálise publicada em 1999, Read demonstrou que a cesariana eletiva, antes da rotura de membranas e do trabalho de parto, diminuía o risco de transmissão vertical, independentemente dos efeitos do tratamento com a zidovudina (READ, 1999). No entanto, em 2000, a mesma autora observou que a eficácia em mulheres recebendo terapia anti-retroviral combinada e com baixa carga viral permanecia desconhecida.

Vários estudos demonstraram que a carga viral materna está diretamente relacionada à probabilidade de transmissão vertical do vírus. O Estudo WITS, publicado em 1999 (*Women and Infants Transmission Study Group*), 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 (GARCIA *et al.*, 1999).

A taxa de transmissão vertical do HIV, sem qualquer intervenção, situa-se em torno de 25%. No entanto, a literatura mundial demonstra redução da transmissão vertical do HIV nos Estados Unidos da América

(EUA) e Europa para níveis entre 1 e 2%, com a adoção dessas intervenções preventivas (FOWLER *et al.*, 2007). Read *et al.* (2007), em estudo perinatal envolvendo 995 mulheres infectadas pelo HIV no Brasil, Argentina, Bahamas e México, em 2006, mostraram taxa de transmissão vertical de 1%. Kakehasi *et al.* (no prelo) encontraram redução da taxa de transmissão vertical de 20 para 3% em estudo prospectivo realizado no nosso serviço, entre 1998 e 2005, em Belo Horizonte, Brasil.

Portanto, com a adoção das recomendações para redução da transmissão vertical, os países da América latina, incluindo o Brasil, vêm conseguindo reduzir a taxa de transmissão vertical para níveis semelhantes aos de países desenvolvidos (BRASIL, 2006; READ *et al.*, 2007²).

Quanto a via de parto em gestantes infectadas pelo HIV, a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil é a seguinte (BRASIL, 2006):

- Carga Viral ≥ 1.000 cópias/mL aferidas com 34 semanas ou mais de gestação ou carga viral desconhecida após 34 semanas de gestação: recomenda-se cesárea eletiva.
- Carga Viral < 1.000 cópias/mL aferidas com 34 semanas ou mais de gestação: via de parto por indicação obstétrica (cesárea ou parto vaginal).

Nos casos de uso de monoterapia com AZT durante toda a gestação, apesar da obtenção de carga viral < 1.000 cópias/mL, a cirurgia cesariana eletiva se constitui na via de parto de escolha. Antes da cesariana eletiva, deve ser feita administração prévia de zidovudina venosa, iniciada pelo menos três horas antes do início da cirurgia (BRASIL, 2006).

1.2 Alterações virológicas e imunológicas no puerpério

É muito comum, após o parto, haver diminuição da adesão da mulher ao acompanhamento médico (MS BRASIL, 2006). A recomendação do Ministério da Saúde do Brasil é estimular o comparecimento às consultas pós-parto, lançando-se mão de busca ativa, se necessário. O seguimento à mulher com HIV no pós-parto, salvo situações especiais de complicações ocorridas durante o parto e puerpério imediato, é igual ao de qualquer outra mulher, ou seja, retorno do quinto ao oitavo dia e no 42º dia pós-parto. É importante orientar a mulher e seu parceiro sobre contracepção, encaminhando-os para um serviço de planejamento familiar. A suspensão dos anti-retrovirais (ARVs) após o parto, em pacientes cuja indicação dessa terapia corresponde à condição de uso "profilaxia com TARV", deverá ser orientada pelo médico que a acompanhou durante o pré-natal no serviço especializado. A suspensão da monoterapia com a AZT deverá ocorrer imediatamente após o parto (BRASIL, 2006).

O risco de aparecer resistência viral pode aumentar com o uso dos ARVs para prevenção da transmissão vertical, tendo impacto importante nas opções futuras de tratamento para mulheres e crianças. Segundo Kakehasi *et al.* (2007), pode haver significativa redução de opções terapêuticas para as pacientes (e seus filhos infectados) que desenvolverem, após a suspensão dos ARVs no parto, mutações virais resistentes aos medicamentos usados durante a gestação.

Estudos anteriores referenciaram que a gravidez não promove a progressão da infecção pelo HIV. Segundo Hocke *et al.* (1995), em uma coorte de mulheres infectadas pelo HIV, comparando as que engravidaram com as que não engravidaram durante o estudo, todas com imunossupressão leve a moderada, a existência de gravidez não

acelerou a progressão para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou a morte.

Em pesquisa realizada com 160 mulheres antes do início do uso rotineiro de TARV na gravidez, Burns *et al.* (1998) mostraram aumento gradual da carga viral (CV) após o parto, particularmente no segundo ano, não referindo aumento médio significativo durante a gestação e no primeiro ano pós-parto. Nenhuma dessas mulheres recebeu zidovudina intraparto ou qualquer forma de TARV combinada. Segundo os autores, a estabilidade da CV durante a gravidez sugere que a gestação tem pouco efeito imediato sobre ela na maioria das mulheres e o aumento após o parto pode simplesmente estar refletindo a história natural do HIV.

Entretanto, no Estudo Ariel (CAO *et al.*, 1997), observou-se elevação da carga viral e declínio na contagem de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) no sexto mês após o parto, mesmo nas mulheres que continuaram o uso da zidovudina. Melvin *et al.* (1997) também encontraram nível de carga viral mais alto no puerpério que antes da gravidez, porém apenas nas mulheres que interromperam o uso da zidovudina. Watts *et al.* (2003) demonstraram aumento do nível da carga viral no período pós-parto imediato até 12 semanas, em mulheres infectadas pelo HIV que continuaram ou interromperam a TARV no parto, sugerindo a existência de algum fator durante a gestação que promova essa alteração após o parto.

Tungsiripat, Drechsler e Aberg (2007), na era da TARV combinada, não descreveram diferença significativa entre a CV e a contagem de LT-CD4+ no período pré-gestacional e no pós-parto. A CV retornou aos valores pré-concepcionais após 12 semanas de seguimento no puerpério, em mulheres que interromperam a TARV no parto. Segundo esses autores, as implicações clínicas desse aumento da CV no período

pós-parto podem incluir o potencial de acelerar a progressão da doença e aumentar o risco de resistência viral e o potencial de transmissão viral. Permanece difícil a decisão de como conduzir a TARV após o parto em mulheres que não preenchem critérios de tratamento antes da gravidez.

1.3 Terapia anti-retroviral na gravidez

A recente história de ampla utilização da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) em nosso país resultou na reconhecida melhora nos indicadores de morbidade, mortalidade e qualidade de vida dos brasileiros que realizam tratamento para o HIV e a AIDS. Por outro lado, contribuiu para o desenvolvimento do perfil crônico-degenerativo assumido pela doença na atualidade. Parte das pessoas que estão em uso de TARV há mais tempo convive com efeitos da toxicidade dos medicamentos como, por exemplo, a lipodistrofia, com condições concomitantes como a hepatite B ou C e/ou com variantes virais resistentes ao tratamento (BRASIL, 2008).

Está bem estabelecido na literatura que a supressão viral é essencial para a longa efetividade do tratamento anti-retroviral e que a supressão parcial leva à falha virológica mais precoce e emergência de resistência viral. Portanto, com a potência atual da TARV, a adesão torna-se uma das mais importantes variáveis que interferem na efetividade do primeiro esquema ARV. O início do tratamento, as trocas de esquema e a ocorrência de efeitos adversos são momentos essenciais de reforço da adesão ao tratamento (BRASIL, 2008). A recomendação atual do Ministério da Saúde do Brasil é que o apoio à adesão deve começar mesmo antes do início da TARV, persistindo ao longo de todo o tratamento, conforme as necessidades de cada paciente, mesmo para aqueles considerados inicialmente como “aderentes” (BRASIL, 2008).

A contagem de LT-CD4+ estabelece o risco de progressão para AIDS e morte, portanto, é o indicador laboratorial mais importante em pacientes assintomáticos para definir o momento de iniciar o tratamento. A quantificação da carga viral serve como marcador do risco de queda subsequente nas contagens LT-CD4+, ou seja, a presença de CV elevada auxilia a prever a queda futura na contagem LT-CD4+ (PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2008).

A HAART é constituída por um regime contendo pelo menos três drogas ARVs, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN), combinados com um inibidor de protease (IP) ou um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo (ITRNN). Definir o melhor momento para iniciar o tratamento anti-retroviral é uma das mais importantes decisões no acompanhamento de uma pessoa infectada pelo HIV. Os principais objetivos do tratamento anti-retroviral são (BRASIL, 2008):

- reduzir a morbidade e a mortalidade associadas ao HIV;
- melhorar a qualidade de vida;
- preservar, e quando possível restaurar, o sistema imunológico;
- suprimir de forma sustentada a replicação viral.

Desde 1995, acesso gratuito e universal aos ARVs vem sendo garantido para o tratamento e prevenção da transmissão vertical no Brasil. As recomendações de uso da TARV em gestantes são (BRASIL, 2006):

- Para gestantes assintomáticas, $LT-CD4+ > 200 \text{ cel/mm}^3$, recomenda-se o início da TARV (AZT+3TC+NFV ou NVP) a partir da 14ª semana de gestação.
- Nas gestantes sintomáticas e/ou com $LT-CD4+ < 200 \text{ cel/mm}^3$, 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/mm³, considerar o uso de ARVs como TARV-tratamento.
- Quando os níveis da contagem dos LT-CD4+ for >200 células/mm³ e a CV for <1.000 cópias/mL, o uso de monoterapia com a zidovudina é permitida, 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 contra-indicadas 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 parâmetro de avaliação baseado na carga viral só deverá ser considerado na situação de mulheres assintomáticas, virgens de tratamento, que se apresentem com carga viral <1.000 cópias/mL, nas quais se teria a opção de utilizar a monoterapia com AZT em vez de profilaxia com TARV combinada. (BRASIL, 2006).

A zidovudina intravenosa instituída durante o trabalho de parto e parto deverá ser mantida até o clampeamento do cordão umbilical. Os esquemas ARV-combinados utilizados na gestação devem conter, sempre que possível, AZT e lamivudina (3TC) associados à nelfinavir (NFV) ou nevirapina (NVP). A NVP só deverá ser empregada em terapia tripla, pois sua administração como monoterapia implica o desenvolvimento de resistência viral nos indivíduos expostos. A terapia dupla utilizando a combinação de AZT e 3TC não deve ser utilizada (BRASIL, 2006).

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-United State of America* (NIH-USA), 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 (PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2008). Em nota técnica de 11 de junho de 2007, o Ministério da Saúde suspendeu a distribuição do nelfinavir no Brasil (BRASIL, 2007).

1.4 Resistência viral após o parto

Após a instituição do tratamento anti-retroviral, basicamente três aspectos da evolução podem caracterizar falha ou sucesso terapêutico: a evolução da CV, a contagem de LT-CD4+ e a ocorrência de eventos clínicos. É importante ressaltar que os dados disponíveis na literatura não esclarecem totalmente aspectos relativos à utilização da TARV, tais como: toxicidade para o feto; alteração da história natural da infecção pelo HIV na mulher; desenvolvimento de resistência viral na mãe e eventual transmissão de cepas resistentes para o recém-nascido; e limitação de futuras opções terapêuticas para a mulher e para a criança infectada verticalmente (BRASIL, 2006; 2008).

O EuroSida (2003) é um dos maiores estudos observacionais de pacientes HIV-1 infectados, realizado na Europa. Este mostrou ocorrência de rebote da carga viral após supressão virológica inicial durante uso de HAART, em número significativo de pacientes, mas o nível desse rebote diminuiu com o tempo de uso. Além disso, pacientes

previamente tratados tiveram resposta virológica pior que os virgens de tratamento, provavelmente devido ao desenvolvimento de mutações que levam à resistência às drogas (MOCROFT *et al.*, 2003).

O desenvolvimento de mutações de resistência aos ITRNNs em mulheres recebendo HAART é variável. Cunningham *et al.* (2002), Mocroft *et al.* (2003) e Lyons *et al.* (2005) descreveram altas taxas variando entre 13 e 19%, especialmente em regimes à base de NVP durante a gravidez. Jourdain *et al.* (2004) mostraram que mulheres que receberam NVP durante o parto e que no puerpério fizeram uso de TARV contendo a NVP tinham menos chance de alcançar a supressão viral seis meses após o parto que as mulheres que não receberam essa droga intraparto, provavelmente pelo desenvolvimento de mutações resistentes à droga.

Em estudo realizado em Uganda, Eshleman *et al.* (2001) relataram que mulheres com alta carga viral pré-tratamento e baixa contagem de LT-CD4+ tiveram mais associação com o desenvolvimento de resistência à NVP; e as crianças expostas profilaticamente a essa droga tiveram risco mais alto de resistência que as mães. Essa resistência, porém, não foi mais detectada após 12-24 meses de acompanhamento. Palmer *et al.* (2006) verificaram redução da mutação relacionada à NVP com o passar do tempo após o parto, entretanto, persistiu acima dos níveis pré-dose por mais de um ano em aproximadamente 23% das mulheres.

Perez *et al.* (2006) e Kakehasi *et al.* (2007) não constataram mutações resistentes ao ITRNN em grupos de mulheres que receberam HAART contendo NVP e interromperam seu uso após o parto.

A resistência aos ITRNNs atualmente disponíveis no Brasil (efavirenz e NVP) surge muito precocemente na presença de CV detectável. A barreira genética de resistência dessa classe é muito baixa, pois a

existência de apenas uma mutação pode levar à resistência completa a toda a classe. Portanto, a orientação do Ministério da Saúde do Brasil é que os pacientes que apresentam ou já apresentaram falha virológica (carga viral detectável) na vigência de esquemas compostos por ITRNN devem ser considerados portadores de vírus resistentes a essas drogas, ainda que mutações de resistência dos ITRNNs não tenham sido detectadas no teste de genotipagem (BRASIL, 2008).

Clarke *et al.* (1999) demonstraram que a combinação de AZT e 3TC não deve ser usada isoladamente. Eles identificaram que esse esquema reduz a viremia em mulheres infectadas pelo HIV-1, com doença avançada, mas leva ao rápido desenvolvimento de resistência genotípica à 3TC. Portanto, este deve ser usado apenas em associação à terapia adicional.

Monoterapia com AZT ainda é utilizada para reduzir a transmissão vertical em mulheres com CV abaixo de 1.000 cópias/mL. Existem poucos estudos sobre o risco de desenvolver resistência nesse grupo de pacientes. Bardequez *et al.* (2003) demonstraram que a ocorrência de nova mutação levando à diminuição da sensibilidade à AZT após exposição a essa droga durante a gestação é rara e restrita a mulheres tratadas antes de 1998, que tinham CV basal acima da recomendada atualmente para esse esquema terapêutico.

Duran *et al.* (2007), em publicação do estudo NISDI Perinatal, avaliaram o desenvolvimento de resistência pós-parto em mulheres na América Latina e Caribe com baixa CV e alta contagem de LT-CD4+ que fizeram uso de TARV profilática. A ocorrência de mutações primárias resistentes foi de 16,1%. Kakehasi *et al.* (2007) detectaram alta taxa de resistência ao NFV (23,5%) em mulheres expostas ao regime padrão de ARV utilizado durante a gravidez no Brasil (ZDV/3TC/NFV) e que interromperam o seu uso após o parto.

1.5 Efeitos da suspensão intermitente de anti-retrovirais

Com o advento da terapia anti-retroviral potente, veio a esperança de se alcançar a erradicação da infecção pelo HIV, porém isso rapidamente foi considerado improvável devido ao reservatório viral latente. Apesar da alta eficácia anti-retroviral, o uso da HAART na prática clínica é prejudicado pela toxicidade em longo prazo, aumento de resistência do HIV-1 aos anti-retrovirais, má-adesão e custo do tratamento. Devido aos riscos inerentes ao uso da terapia prolongada, várias estratégias têm sido criadas para maximizar os benefícios e minimizar os riscos (BONGIOVANNI *et al.*, 2006).

A possibilidade de interrupções programadas da HAART deve ser considerada como parte da prática clínica atual. Entretanto, essa estratégia é usualmente seguida por um rápido rebote da carga viral, com queda importante dos linfócitos T CD4+, pois a HAART não promove a recuperação da resposta imunológica específica contra o HIV. Entretanto, ainda permanece controverso se há claro benefício das interrupções estruturadas, principalmente em pacientes com infecção crônica. Segundo Bongiovanni *et al.* (2006), Glick (2002) e Schupbach *et al.* (2005), esses benefícios são mais observados em pacientes iniciando tratamento durante a primo-infecção.

A interrupção transitória da TARV é relativamente freqüente por intolerância à medicação, má-adesão ao tratamento, entre outros. A dinâmica do HIV-1 durante a interrupção da terapia e suas conseqüências para a reintrodução da medicação ainda não foram estudadas adequadamente (NEUMMANN *et al.*, 1999).

A discussão sobre interrupção do tratamento começou após alguns autores mostrarem a possibilidade de benefícios desta para pacientes que já haviam usado várias medicações previamente e que iniciariam nova terapia anti-retroviral. A lógica dessa prática era que com a

suspensão do esquema anti-retroviral poderia ocorrer predomínio de vírus selvagens com melhor resposta ao tratamento de resgate. A suspensão intermitente dos anti-retrovirais poderia melhorar a qualidade de vida, reduzir os efeitos adversos e os custos do tratamento (BRASIL, 2008). Entretanto, estudos recentes não evidenciaram os benefícios clínicos dessa opção terapêutica e, em alguns casos, ocorreu deterioração clínica. De modo geral, os pesquisadores previam a interrupção temporária do tratamento em intervalos pré-definidos ou com base na contagem de LT-CD4+. Os estudos Staccato, Window e outros calcaram seu desenho na interrupção programada em intervalos fixos. Nessas situações, haveria aumento do risco de emergência de vírus com mutações de resistência (ANANWORANICH *et al.*, 2006; BANSI *et al.*, 2008).

Em pesquisa publicada em 2001, García *et al.* realçaram aumento na resposta imunológica celular específica anti-HIV-1 após ciclos de interrupção programada da TARV em pacientes com infecção crônica pelo HIV. No entanto, o número de participantes incluídos foi baixo (10 pacientes). Nesse estudo, concluiu-se que, melhorando a resposta imunológica, poderia haver redução no rebote da CV e até mesmo valor abaixo do inicial antes do tratamento, durante as interrupções programadas de TARV. Além disso, não foi detectado desenvolvimento de resistência às drogas utilizadas, porém verificou-se significativo declínio nos níveis de LT-CD4+ imediatamente após a interrupção do tratamento em quase todos os pacientes que tiveram rebote da carga viral, mas com recuperação após 12 meses sem terapia. Mata *et al.* (2005), contudo, reportaram que apenas 55% recuperaram o nível de LT-CD4+ anterior após 12 meses de interrupção.

O tratamento com HAART em pacientes infectadas pelo HIV pode levar à supressão viral durante anos. Um rápido rebote virológico ocorre após interrupções de tratamento, com potencial declínio nos linfócitos T CD4+. Bedimo *et al.* (2006), em estudo observacional incluindo 72

pacientes, enfatizaram que pacientes com CV mais baixa antes do início do tratamento e as mulheres tiveram risco significativamente mais baixo de rebote da CV durante as interrupções de tratamento.

Um dos maiores estudos sobre este tema foi o SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*), publicado em 2006, no qual se comparou o uso intermitente da TARV combinada baseada na contagem de LT-CD4+ com o uso contínuo da terapia combinada. Esse trabalho incluiu 5.472 pacientes acima de 13 anos, entre 2002 e 2006, em uso crônico ou inicial da TARV, que tinham contagem de LT-CD4+ acima de 350 cels/mm³. Os participantes foram randomizados em dois grupos: o que usaria terapia anti-retroviral contínua e o que faria uso intermitente baseado na contagem de LT-CD4+. Demonstrou-se, assim, que o uso contínuo da TARV é superior ao seu uso episódico guiado pela contagem de LT-CD4+ (a terapia era adiada até contagem de LT-CD4+ abaixo de 250 cópias/mm³). Essa superioridade foi evidente quanto à ocorrência de doenças oportunistas e, ao contrário do esperado, também houve aumento do risco de morte por qualquer causa (associadas à TARV ou não relacionadas ao HIV) e doenças cardiovasculares, renais e hepáticas no grupo de interrupção programada. Constatou-se, ainda, que o uso de TARV episódica baseada na contagem de LT-CD4+ abaixo de 250 células/mm³ é deletério (EL SADR *et al.*, 2006).

Outra investigação randomizada publicada em 2006 (Staccato) comparou terapia contínua com a episódica (porém a contagem de LT-CD4+ para reintrodução da medicação foi abaixo de 350 células/mm³). Apurou-se que, após dois anos de seguimento, diarreia e neuropatia foram mais comuns no grupo que recebeu terapia contínua e candidíase oral e/ou vaginal acometeu mais o grupo de uso intermitente. Nenhum evento definidor de AIDS ocorreu durante o estudo, registrando-se o desenvolvimento de mutações resistentes em 10 pacientes (2,3%), mas sem diferença significativa entre os grupos. Também foi semelhante a

taxa de pacientes que alcançaram carga viral indetectável em cada grupo (90,5% no grupo de uso intermitente e 91,8% no grupo com terapia contínua) – (ANANWORANICH *et al.*, 2006).

No estudo Trivacan (2006), foram incluídas 216 mulheres no grupo de uso episódico (o valor para reintrodução do tratamento foi LT-CD4+ abaixo de 250 células/ mm³), sendo que 110 usaram terapia contínua. A mortalidade foi semelhante em ambos os grupos. A morbidade foi mais alta no grupo de uso episódico em relação ao grupo de tratamento contínuo, com elevação no risco de infecções bacterianas e outras complicações no grupo de uso episódico (DANEL *et al.*, 2006).

Apesar de ter sido reportado que pacientes que interromperam HAART tiveram aumento no risco de desenvolverem resistência às drogas e aumento da imunossupressão, muitos conseguem manter a supressão viral com a reintrodução da terapia. Faltam dados na literatura para avaliar o risco de rebote da CV subsequente nesse grupo de pacientes (BANSI *et al.*, 2008). Se a resistência viral surgir após a interrupção do tratamento, ela pode ter sido arquivada nas células infectadas latentes, podendo emergir somente após a ativação dessas células (FINZI *et al.*, 1999).

Coorte incluindo 25.260 pacientes infectadas pelo HIV, do grupo colaborativo no Reino Unido (UK-CHIC), publicada em 2008, avaliou se as interrupções de tratamento anteriores estavam associadas ao aumento do risco de rebote da CV em indivíduos que alcançaram a supressão viral. Encontrou-se que pacientes que tiveram interrupções anteriores de tratamento com CV detectável na época (>400 cópias/mL) tiveram 74% mais chance de rebote da CV. Entretanto, os que tiveram a sua interrupção de tratamento durante CV indetectável (< 400 cópias/mL) não exibiram risco aumentado de rebote da CV. Isto deve ser avaliado com cuidado, pois o número de pacientes incluídas

nesse subgrupo foi muito baixo. Na análise por subgrupo, pacientes recebendo esquema contendo inibidor de protease e que interromperam o tratamento durante CV indetectável tiveram pouco aumento no risco de rebote da CV. A análise multivariada revelou que a CV no momento da interrupção do tratamento foi fator determinante de rebote da carga viral mais importante que o tipo de esquema interrompido. A taxa de rebote da carga viral aumentou com a elevação no número de interrupções de tratamento com CV detectável. Segundo os autores, esses achados podem ser consequência do aumento do risco de resistência em pacientes com interrupções prévias de tratamento, mas também podem estar mais associados ao desenvolvimento de resistência durante a terapia prévia com CV detectável que com a interrupção por si mesma. Outros fatores independentes associados ao risco de rebote da carga viral nesse estudo foram: esquema utilizado atualmente, contagem de LT-CD4+ mais baixa, idade mais jovem e negros. A maior limitação dessa pesquisa foi o fato de ser observacional e não poder excluir fatores de confusão como, por exemplo, adesão ao tratamento. A conclusão é que pode haver efeitos em longo prazo da interrupção de tratamento anterior que estão presentes mesmo se a paciente alcançar supressão viral subsequente (BANSI *et al.*, 2008).

Baseado nesses trabalhos, a recomendação atual da *AIDS Research Advisory Council of NIH* é de que a interrupção programada da TARV não é recomendada, exceto em estudos clínicos (PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2008). O Ministério da Saúde do Brasil também não indica a interrupção do tratamento nessas situações devido ao risco de piora clínica (BRASIL, 2008).

1.5.1 Suspensão dos anti-retrovirais após o parto

Durante a gravidez, muitas mulheres infectadas pelo HIV iniciam o uso de terapia anti-retroviral com o objetivo de reduzir a transmissão vertical e a maioria delas interrompe o uso após o parto. O benefício da TARV na redução da transmissão mãe-filho já está bem estabelecido na literatura, entretanto, as conseqüências em longo prazo para essas mulheres ainda permanecem desconhecidas.

Estudos sugerem o desenvolvimento de resistência viral aos anti-retrovirais usados durante a gestação e aumento da CV após o parto. Esse aumento em pacientes que fizeram uso de TARV terapêutica ou profilática, na era da TARV combinada, não está bem elucidado. Todavia, ainda não se sabe se a resistência viral interfere na resposta terapêutica posterior dessas mulheres e se a interrupção dos ARVs após o parto pode ser considerada segura. Grandes estudos randomizados avaliando as interrupções programadas de TARV em pacientes fora da gestação demonstraram piora clínica e laboratorial.

As implicações clínicas desse aumento da CV podem incluir o potencial de acelerar a progressão da infecção pelo HIV, aumento do risco de desenvolvimento de resistência viral e até mesmo aumento do potencial de transmissão do vírus. As conseqüências de uso intermitente de ARV durante gestações consecutivas ainda precisam ser avaliadas.

Considerando-se a escassez de dados, na era da TARV combinada, sobre o comportamento da CV após o parto e suas possíveis conseqüências para as mulheres, o objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações da CV e LT-CD4+ seis meses após o parto e comparar essas mudanças entre o grupo de mulheres que fizeram uso de TARV terapêutica e profilática.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar o comportamento da CV em mulheres infectadas pelo HIV, em uso de TARV profilático e/ou terapêutico, entre 24 e 28 semanas após o parto, em comparação com a carga viral no dia do parto.

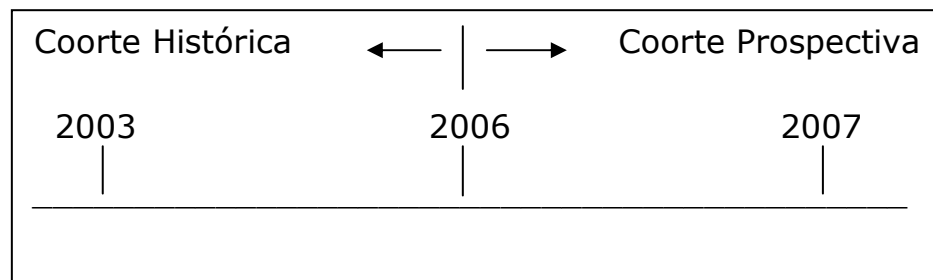
2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a ocorrência do rebote da CV entre a sexta e 12^a semana, em comparação com a CV no dia do parto.
- Avaliar se a contagem de linfócitos T CD4+ está associada ao rebote da CV entre 24 e 28 semanas após o parto.
- Avaliar se o rebote da CV está associado ao esquema anti-retroviral utilizado durante a gravidez (profilático x terapêutico).

3 Pacientes e Métodos

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte histórica (não concorrente) e prospectiva (concorrente), observacional, que foi conduzida na Universidade Federal de Minas Gerais, envolvendo o Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina. Este desenho possibilitou a utilização de informações já coletadas anteriormente em outros estudos e, ao mesmo tempo, permitiu coletar informações de pacientes acompanhadas no nosso serviço atualmente, utilizando-se o mesmo questionário.



A variável resposta avaliada foi a ocorrência ou não do rebote de CV nas pacientes dos dois grupos. O rebote da CV foi definido como o aumento da contagem de cópias do ácido ribonucléico (RNA)-HIV-1 plasmático de $0,5 \log_{10}$ em relação à CV do parto (parto ± 10 dias) – (PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2008).

Para avaliação da ocorrência de declínio na contagem de LT-CD4+, os dados de contagem percentual de LT-CD4+ foram categorizados em três grupos: 1) $\geq 29\%$; 2) entre 14-28%; 3) $<14\%$. Foram consideradas ocorrência de declínio na contagem de LT-CD4+ todas as pacientes que passaram da categoria 1 no parto (parto ± 10 dias) para

categoria 2 ou 3 no sexto mês pós-parto ou que passaram da categoria 2 para a 3.

As variáveis independentes incluídas no estudo foram: idade; estado civil; etnia; anos de estudo; tempo de diagnóstico do HIV; época do diagnóstico (durante ou fora da gestação); idade de início do pré-natal; número de partos anteriores; uso de anti-retrovirais (terapêutico ou profilático); intercorrências na gravidez; infecções concomitantes; classificação do *Center of Disease Control* (CDC); uso de drogas; trabalho de parto; via de parto; contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral (primeiro, segundo e terceiro trimestres e parto). No puerpério: uso de ARV, intercorrência clínica, carga viral e contagem de LT-CD4+, com seis a 12 semanas e seis meses após o parto.

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG) – Processo ETIC nº 238/07 (ANEXO A), pelo Colegiado de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia e Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG, tendo sido respeitados todos os princípios para pesquisa em seres humanos.

3.2 Pacientes

A população estudada foi constituída de mulheres infectadas pelo HIV que tiveram pré-natal, parto e acompanhamento puerperal realizados no Hospital das Clínicas da UFMG, de janeiro de 2003 a dezembro 2007. Foram consultados os livros de registro da Maternidade e os prontuários médicos das pacientes que colaboraram em pesquisas anteriores. Todas as que participaram do estudo após aprovação de Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG, em 29 junho 2007, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), sendo informadas

quanto ao objetivo, à segurança e aos tipos de exames propostos para a realização. Foram avaliadas 112 mulheres infectadas pelo HIV que preenchiam todos os critérios de inclusão e exclusão e divididas em dois grupos, segundo o tipo de terapia anti-retroviral usada durante a gestação:

- Grupo 1: 60 mulheres que iniciaram uso de TARV durante a gravidez, com o único objetivo de reduzir a transmissão vertical do HIV, e que interromperam o uso após o parto. Este grupo foi denominado grupo profilático.
- Grupo 2: 52 mulheres que já faziam uso de TARV antes da gravidez ou que iniciaram o uso na gestação, porém mantiveram a medicação após o parto, por indicação materna ao uso de TARV. Esse grupo foi denominado terapêutico.

A indicação do tipo de TARV (profilática ou terapêutica) 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, citado anteriormente.

3.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios gerais de inclusão foram:

- Gestantes com diagnóstico definitivo da infecção pelo HIV definida por duas 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).

- Disposição e intenção de fazer o acompanhamento pré-natal e o parto no Hospital das Clínicas da UFMG e manter esse acompanhamento durante seis meses após o parto.
- Uso de algum esquema anti-retroviral por pelo menos quatro semanas antes do parto.
- No caso de ficarem grávidas novamente durante o período do estudo, as mulheres podiam ser recrutadas mais de uma vez.
- As mulheres deveriam concordar em colher sangue para contagem de LT-CD4+ e de carga viral durante o primeiro, segundo e terceiro trimestres (quando incluídas antes desse período), parto, entre seis e 12 semanas de puerpério e seis meses após o parto.
- Mulheres com capacidade de ler, entender e concordar voluntariamente em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As mulheres incluídas na coorte histórica tinham já as amostras de carga viral e LT-CD4+ coletadas para outro estudo realizado anteriormente no nosso serviço.

3.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes que não tinham os dados de carga viral no momento do parto e no sexto mês de puerpério, registrados no prontuário.
- Pacientes em uso de ARV terapêutico que abandonaram o tratamento por conta própria após o parto.

3.3 Métodos

3.3.1 Coleta de dados

Os dados primários foram coletados por meio da análise em prontuário regular do Hospital das Clínicas (HC). Esses dados foram transcritos em formulários próprios do estudo (Formulários de Relato de Casos), mantendo o arquivo original no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HC-UFMG. A análise só foi iniciada após o protocolo e o termo de consentimento livre e esclarecido serem aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa. Foi utilizado questionário padronizado que foi pré-testado na mesma população, contendo as variáveis citadas anteriormente (APÊNDICE B).

Foram obtidas amostras de sangue periférico materno durante o pré-natal, no primeiro, segundo e terceiro trimestres de gestação, no período periparto (durante a internação da paciente na Maternidade para parto), entre seis e 12 semanas de puerpério e no sexto mês após o parto, para a quantificação da carga viral sérica e contagem de LT-CD4+.

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

Foram selecionadas inicialmente 155 pacientes, divididas nos dois grupos (profilático x terapêutico). Foram excluídas 39 por falta de dados disponíveis no prontuário. Quatro mulheres em regime ARV terapêutico abandonaram o tratamento por conta própria após o parto e foram excluídas da análise dos dados.

3.3.2 Análise das amostras de sangue materno

Foram colhidos aproximadamente 16 mL de sangue e centrifugados imediatamente. As análises foram feitas no laboratório de Imunologia do Serviço de Doenças Infecto-parasitárias da Faculdade de Medicina da UFMG. A metodologia utilizada para dosagem da carga viral foi o VERSANT[®] HIV-1 RNA 3.0 Assay *Simens*[®] (bDNA). A metodologia usada para contagem de LT-CD4+ foi a citometria de fluxo (plataforma *BD TruCOUNT[™]*).

3.3.3 Análise dos dados

Os dados foram armazenados e analisados no *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 12.0, Chicago, IL, USA)*. Foi feita uma análise descritiva inicial para avaliar a distribuição de freqüência 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 utilizadas média para as variáveis de distribuição normal e mediana para as de distribuição não-normal. A comparação entre os grupos foi feita utilizando-se teste T para as variáveis de distribuição normal e um teste não-paramétrico (Mann Whitney) para as outras variáveis. Os testes qui-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para a comparação entre as variáveis categóricas.

Para o modelo multivariado foram selecionadas as variáveis que apresentaram valor $p < 0,10$ na análise univariada. Foi realizada regressão logística binária, pois a variável resposta (rebote da carga viral) foi definida como categórica dicotômica. Para avaliar se o modelo

estava bem ajustado, foi aplicado o teste de *Hosmer-Lemeshow goodness of fit*, considerando-se intervalo de confiança de 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. Isto foi realizado sucessivamente até ser encontrado o modelo final no qual todas as variáveis eram estatisticamente significativas. Posteriormente, foi testada a interação entre as variáveis finais do modelo.

4 Resultados

Para fins de análise, foram consideradas as variáveis citadas anteriormente em relação à ocorrência ou não de rebote da CV. Foram acompanhadas prospectivamente 112 mulheres, 60 no grupo que recebeu ARV profilático e 52 no terapêutico, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007. Todos os dados foram armazenados em formulário próprio (APÊNDICE B). Cada gravidez foi considerada um caso.

4.1 Características maternas

A análise descritiva comparou os dois grupos de pacientes, o que recebeu ARV profilático na gestação e o de uso terapêutico. As variáveis foram divididas em três grupos: características demográficas da população em estudo (TAB. 1), características da infecção pelo HIV (TAB. 2a, 2b e 2c e GRÁF. 1 e 2) e as características ginecológicas e obstétricas das mulheres (TAB. 3a e 3b).

4.1.1 Características demográficas

Na TAB. 1, as pacientes de cada grupo do estudo foram avaliadas quanto às características demográficas. Ambos os grupos tinham a mesma média de idade, 29 anos ($p=0,669$). Entretanto, as integrantes do grupo terapêutico possuíam grau de escolaridade inferior ($p=0,023$). Não houve diferença significativa quanto ao uso de drogas e etnia, nos dois grupos.

TABELA 1

Comparação entre as características demográficas das pacientes e o tipo de TARV: profilático ou terapêutico

Variáveis maternas	Tipo TARV		Valor p
	Profilático n (%)	Terapêutico n (%)	
Idade média (desvio-padrão)	29 (5,84)	29 (4,96)	0,669 ^d
Etnia			
Branca	20 (37,0)	13 (28,3)	0,304 ^c
Negra	7 (13,0)	03 (6,5)	
Mulata	27 (50,0)	30 (65,2)	
Parceiro atual			
Sem parceiro	12 (20,7)	11 (21,2)	1,0 ^a
Com parceiro	46 (79,3)	41 (78,8)	
Escolaridade anos mediana (IQR 25-75%)	8,0 (5-11)	6,5 (4-8)	0,023 ^b
Tabagismo			
Sim	12 (21,1)	9 (18,0)	0,809 ^a
Não	45 (78,9)	41 (82,0)	
Álcool			
Sim	1 (1,8)	1 (2,0)	1,0 ^c
Não	56 (98,2)	49 (98,0)	
Drogas ilícitas			
Sim	2 (3,5)	0 (0)	0,497 ^c
Não	55 (96,4)	50 (100,0)	

a- teste qui-quadrado, b- teste Mann Whitney, c- teste Exato de Fisher, d- teste T amostras independentes.

4.1.2 Características da infecção pelo HIV

Pode-se avaliar, na TAB. 2a, as diferenças entre os dois grupos quanto às características da infecção pelo HIV. Houve diferença estatisticamente significativa entre o tipo de esquema ARV utilizado durante a gestação nos dois grupos. No que recebeu TARV profilática, 10% das pacientes fizeram uso de monoterapia com AZT e 90% utilizaram algum tipo de HAART. No grupo terapêutico, todas as mulheres usaram algum tipo de HAART ($p=0,034$).

As pacientes foram agrupadas segundo a classificação pelo CDC93 em AIDS (A3, B3, C1, C2, C3) e não-AIDS (A1, A2, B1, B2), sendo que no grupo em uso de TARV terapêutica houve número mais elevado de diagnóstico de AIDS que no grupo profilático ($p=0,000$). Diagnosticaram-se 65 pacientes (70,7%) com infecção pelo HIV durante a gestação (atual ou anterior), sendo que no grupo terapêutico houve número mais alto de mulheres com diagnóstico fora da gestação que no grupo profilático ($p=0,007$). A principal forma de contágio foi o contato com parceiro positivo, em ambos os grupos ($p=0,103$). Não houve também diferença quanto ao *status* do parceiro atual (TAB. 2a).

TABELA 2a

Comparação entre as características da infecção pelo HIV e o tipo de TARV: profilático ou terapêutico

Variáveis		Tipo de TARV		Valor p
		Profilático n (%)	Terapêutico n (%)	
Tipo de esquema utilizado na gestação	Monoterapia (AZT)	6 (10,0)	0 (0)	$p=0,034^b$
	2 ITRNs + (1ou2) IP	49 (81,7)	41 (78,8)	
	2ITRNs + 1 ITRNNs	3 (5,0)	7 (13,5)	
	Outros	2 (3,3)	4 (7,7)	
Época de diagnóstico da infecção pelo HIV	Gestação atual e anterior	44 (81,5)	21 (55,3)	$p=0,007^a$
	Fora da gestação	10 (18,5)	17 (44,7)	
Forma de contágio	Contato com parceiro positivo	52 (86,7)	50 (96,2)	$p=0,103^b$
	Não sabe	8 (13,3)	2 (3,8)	
Status do parceiro atual	Infectado	25 (61,0)	24 (66,7)	$p=0,642^a$
	Não-infectado	16 (39,0)	12 (33,2)	
Classificação	Não-AIDS	51 (96,2)	15 (29,4)	$p=0,000^b$
	AIDS	1 (3,8)	36 (70,6)	

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

No GRÁF. 1 e na TAB. 2b verifica-se significativo aumento da CV após o parto no grupo profilático, que não foi observado no grupo terapêutico. Não houve diferença na CV entre os grupos no terceiro trimestre ($p=0,487$) e no parto ($p=0,099$). Constatou-se, porém, diferença estatisticamente significativa na CV de 6-12 semanas ($p=0,000$) e no sexto mês pós-parto ($p=0,000$), entre os grupos.

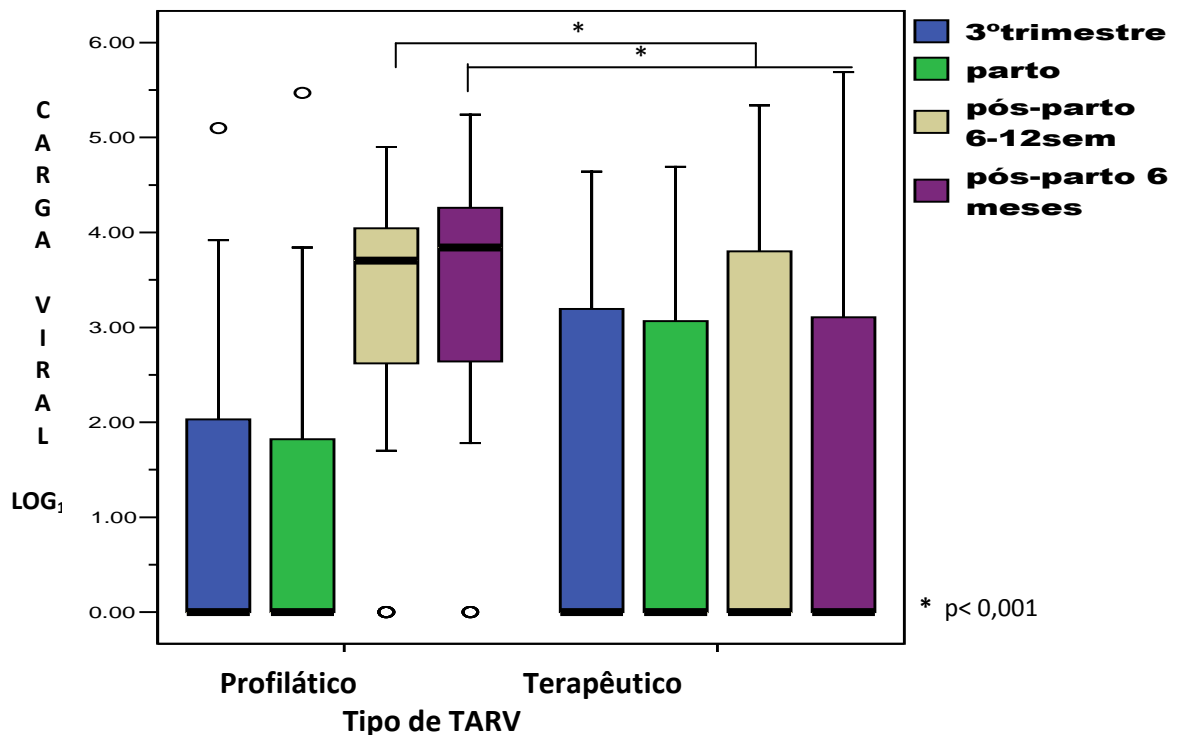


GRÁFICO 1 - Variação de carga viral no terceiro trimestre, parto, puerpério (6-12 semanas) e seis meses após o parto, entre os grupos profilático e terapêutico.

Tabela 2b
 Comparação das medianas da carga viral (\log_{10}) entre os
 grupos profilático e terapêutico

Carga Viral	Tipo TARV	n	Mediana	IQR (25-75%)	Valor p^a
1º trimestre	Profilático	26	2,94	(0,00-4,08)	0,514
	Terapêutico	16	1,20	(0,00-3,32)	
2º trimestre	Profilático	43	2,55	(0,00-3,93)	0,336
	Terapêutico	38	2,55	(0,00-3,50)	
3º trimestre	Profilático	56	0,00	(0,00-2,06)	0,487
	Terapêutico	49	0,00	(0,00-3,09)	
Parto	Profilático	60	0,00	(0,00-1,95)	0,099
	Terapêutico	52	0,00	(0,00-2,99)	
6-12 semanas após o parto	Profilático	60	3,70	(2,74-4,07)	0,000
	Terapêutico	47	0,00	(0,00-3,79)	
6 meses após o parto	Profilático	60	3,84	(2,72-4,29)	0,000
	Terapêutico	52	0,00	(0,00-2,95)	

a- Teste não paramétrico Mann-Whitney

O grupo profilático tinha contagem percentual de LT-CD4+ significativamente maior que o grupo terapêutico em todos os trimestres de gestação, no parto, no puerpério e seis meses após o parto (TAB. 2c; GRÁF. 2).

TABELA 2c
 Comparação de médias de LT-CD4+
 entre os grupos profilático e terapêutico

CD4 Percentual	Tipo de TARV	n	Média %	Desvio-padrão	Valor p^a
1º trimestre	Profilático	14	35,3	10,7	0,000
	Terapêutico	17	18,1	8,4	
2º trimestre	Profilático	45	32,0	10,1	0,002
	Terapêutico	35	24,1	12,2	
3º trimestre	Profilático	57	34,7	10,0	0,000
	Terapêutico	47	24,3	12,1	
Parto	Profilático	58	34,9	9,9	0,000
	Terapêutico	50	24,6	11,0	
Pós-parto (6-12sem)	Profilático	60	31,4	10,3	0,000
	Terapêutico	47	24,4	9,2	
Pós-parto (6 meses)	Profilático	59	31,3	10,2	0,013
	Terapêutico	51	26,4	10,3	

a-Teste T para amostras independentes, assumindo mesma variância.

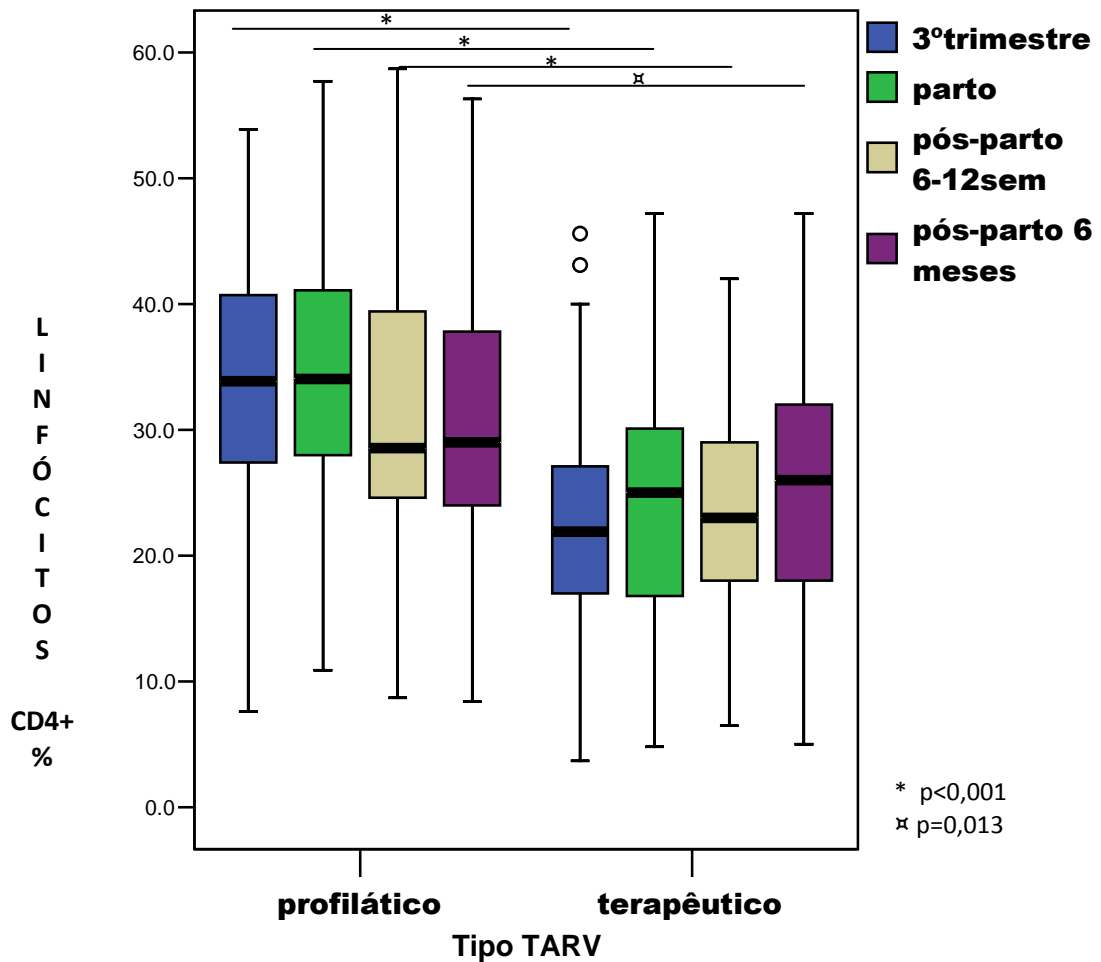


GRÁFICO 2 - Variação na contagem de LT-CD4+ durante o terceiro trimestre de gravidez, parto e puerpério (6-12 semanas) e seis meses pós-parto entre os grupos profilático e terapêutico.

A média de CD8 percentual foi estatisticamente mais alta no grupo terapêutico durante o terceiro trimestre ($p=0,000$), parto ($p=0,018$) e seis a 12 semanas de puerpério ($p=0,000$). No sexto mês de puerpério, não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,188$).

4.1.3 Características obstétricas

A TAB. 3a mostra que não houve diferença entre os grupos quanto ao número de gestações, partos normais, filhos vivos, filhos infectados e consultas de pré-natal. No grupo terapêutico, as pacientes tinham número mais elevado de cesáreas anteriores que no profilático ($p=0,033$). Além disso, as mulheres do grupo terapêutico iniciaram mais precocemente o pré-natal no posto de saúde (idade gestacional - IG de início do pré-natal) ($p=0,003$) e no serviço de alto risco do HC-UFMG (IG de início do PNAR) ($p=0,013$) que as do grupo profilático.

TABELA 3a

Comparação entre as características obstétricas e o tipo de TARV (profilático x terapêutico)

Variável	Tipo de TARV	N	Mediana	IQR	Valor p^a
Gestações	Profilático	60	2,0	(1,0-3,0)	0,168
	Terapêutico	52	2,0	(1,0-3,0)	
Partos normais	Profilático	60	1,0	(0,0-2,0)	0,893
	Terapêutico	51	1,0	(0,0-2,0)	
Cesarianas	Profilático	60	0,00	(0,0-0,75)	0,033
	Terapêutico	51	0,00	(0,0-1,0)	
Filhos vivos	Profilático	59	1,0	(0,0-2,0)	0,836
	Terapêutico	49	1,0	(0,0-2,0)	
Filhos infectados	Profilático	52	0,0	(0,0-0,5)	0,606
	Terapêutico	36	0,0	(0,0-0,0)	
Consultas pré-natal	Profilático	59	9,0	(6,0-11,0)	0,340
	Terapêutico	50	10,0	(8,0-13,0)	
IG início pré-natal	Profilático	56	16,0	(11,2-21,0)	0,003
	Terapêutico	45	12,0	(10,0-16,0)	
IG início pré-natal alto risco	Profilático	58	19,0	(13,7-23,0)	0,013
	Terapêutico	48	14,5	(11,0-20,0)	

a-teste não-paramétrico: Mann-Whitney; IG: idade gestacional.

No grupo profilático, 56,7% das mulheres entraram em trabalho de parto durante a gestação atual, contra apenas 37,3% das pacientes do grupo terapêutico ($p=0,041$) - (TAB. 3b). As outras variáveis analisadas não apresentaram diferenças estatísticas entre os dois grupos. Houve apenas um decesso fetal entre todas as gravidezes avaliadas, que ocorreu no grupo terapêutico, porém sem significância estatística. Também não se verificou diferença quanto à morbidade pós-parto e/ou intercorrências clínicas durante o puerpério (6-12 semanas) e no sexto mês após o parto.

A maioria das pacientes teve parto cesáreo em ambos os grupos. No grupo profilático, 60% dos partos foram cesarianas, sendo 33,3% eletiva e 26,7% durante o trabalho de parto. No grupo terapêutico, a taxa de cesariana foi de 71,2%, sendo 46,2% eletiva e 25,0% durante o trabalho de parto. Não houve diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,217$). - (TAB. 3b).

Apenas sete pacientes não receberam AZT intraparto - quatro do grupo profilático (6,7%) e três (5,8%) do terapêutico. Entre elas, seis foram admitidas em período expulsivo ou evoluíram para período expulsivo rapidamente, não havendo tempo suficiente para administrar a droga. Uma paciente do grupo terapêutico não recebeu a medicação por decesso fetal.

TABELA 3b

Comparação entre as características obstétricas e o tipo de TARV
(profilático x terapêutico)

Variáveis		Tipo de TARV				Valor p
		Profilático N (%)		Terapêutico N (%)		
Partos anteriores	Sim	46	(76,7)	46	(90,2)	0,059 ^b
	Não	14	(23,2)	5	(9,8)	
Intercorrências na gravidez	Sim	29	(48,3)	31	(59,6)	0,232 ^b
	Não	31	(51,7)	21	(40,4)	
Infecções oportunistas	Sim	1	(1,7)	2	(3,8)	0,596 ^a
	Não	59	(98,3)	50	(96,2)	
Trabalho de parto	Sim	34	(56,7)	19	(37,3)	0,041 ^b
	Não	26	(43,3)	32	(62,7)	
Rotura de membranas	Sim	22	(36,7)	18	(34,6)	0,821 ^b
	Não	38	(63,3)	34	(65,4)	
Via de parto	Vaginal	24	(40,0)	15	(28,8)	0,217 ^b
	Cesariana	36	(60,0)	37	(71,2)	
Decesso	Sim	0	(0,0)	1	(1,9)	0,464 ^a
	Não	60	(100)	51	(98,1)	
Morbidade pós-parto imediato	Sim	7	(10,0)	6	(24,0)	0,711 ^b
	Não	28	(46,7)	19	(76,0)	
Intercorrência clínica 6-12sem de puerpério	Sim	1	(2,3)	4	(13,3)	0,151 ^a
	Não	43	(97,7)	26	(86,7)	
Intercorrência clínica 6º mês após o parto	Sim	3	(7,5)	2	(7,4)	1,00 ^a
	Não	37	(92,5)	25	(92,6)	

a-Teste exato de Fisher; b-Chi-quadrado de Pearson.

4.2 Análise univariada

Entre as 112 mulheres incluídas na análise, 53 (47,3%) não tiveram rebote da carga viral no sexto mês de puerpério em relação ao parto e 59 (52,7%) tiveram rebote.

4.2.1 Rebote da carga viral em comparação com as características demográficas

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade média das pacientes que tiveram ou não rebote ($p=0,171$). Também não se verificou diferença quanto ao estado civil e tabagismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas. A maioria das pacientes apresentava relação com parceiro estável (casadas ou com união estável) em ambos os grupos. Os dois grupos apresentaram diferença estatística apenas na escolaridade, que foi significativamente mais alta no grupo com rebote ($p=0,040$), e na etnia, com predomínio de mulatas em ambos os grupos, porém com número mais alto de negras no grupo com rebote ($p=0,031$) - (TAB. 4a).

TABELA 4a

Comparação entre as características demográficas e a ocorrência de rebote da carga viral

VARIÁVEL	Rebote da carga viral		Valor p
	SIM n(%)	NÃO n(%)	
Idade média (anos) (desvio-padrão)	29 (5,65)	30 (5,12)	0,171 ^a
Escolaridade - mediana (IQR 25-75%)	8(5,5-11,0)	6(4,0-8,0)	0,040 ^b
Etnia			
Branca	18 (34,0)	15(31,9)	0,031 ^c
Negra	9 (17,0)	1 (2,1)	
Mulata	26(49,1)	31 (66,0)	
Parceiro atual			
Sem parceiro	10 (17,5)	13 (24,5)	0,368 ^d
Com parceiro	47 (82,5)	40 (75,5)	
Tabagismo			
Sim	9 (15,5)	12 (24,5)	0,244 ^d
Não	49 (84,5)	37 (75,5)	
Uso de álcool			
Sim	1 (1,7)	1 (2,0)	1,00 ^c
Não	57 (54,3)	48 (45,7)	
Uso de drogas Ilícitas			
Sim	2 (3,4)	0 (0,0)	0.499 ^c
Não	56 (53,3)	49 (46,7)	

a- Teste T amostras independentes; b-Mann Whitney; c- teste exato de Fisher; d- qui-quadrado de Pearson.

4.2.2 Rebote da carga viral em comparação com as características da infecção pelo HIV

Entre as 59 pacientes que tiveram rebote da carga viral após o parto, 84,7% fizeram uso de ARV profilático durante a gestação e apenas 15,3% estavam em uso de esquema terapêutico. O esquema anti-retroviral mais utilizado incluindo todas as pacientes foram dois ITRNs associados a um ou dois IPs (77,4% no grupo sem rebote e 83,1% no grupo com rebote). Não houve diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,591$). O grupo sem rebote teve número significativamente mais elevado de pacientes com diagnóstico da infecção pelo HIV fora da gestação que o grupo com rebote, 42,5% x 19,2%, respectivamente ($p=0,015$). Entretanto, em ambos os grupos a maioria das pacientes teve diagnóstico da infecção pelo HIV durante a gestação, 80,8% delas do grupo com rebote e 57,5% do sem rebote. Além disso, 84,9% das mulheres no grupo com rebote não tinham ainda o diagnóstico de AIDS, enquanto que 58,8% das sem rebote já tinham a síndrome durante a gestação ($p=0,000$). Não se registrou diferença no *status* infeccioso do parceiro atual nos dois grupos (TAB. 4b).

TABELA 4b
 Comparação entre as características da infecção pelo HIV
 e a ocorrência de rebote da carga viral

VARIÁVEL		Rebote da carga viral		Valor p
		SIM (n/%)	NÃO (n/%)	
Tipo de TARV	Profilático	50 (84,7)	10 (18,9)	0,000 ^a
	Terapêutico	9 (15,3)	43 (81,1)	
Tipo de esquema usado na gestação	Monoterapia AZT	4 (6,8)	2 (3,8)	0,591 ^b
	2 ITRNs + (1 ou 2) IPs	49 (83,1)	41 (77,4)	
	2 ITRNs + 1 ITRNNs	4 (6,8)	6 (11,3)	
	Outros	2 (3,4)	4 (7,5)	
Época do diagnóstico da infecção	Gestação anterior ou atual	42 (80,8)	23 (57,5)	0,015 ^a
	Fora da gestação	10 (19,2)	17 (42,5)	
Status do parceiro atual	Infectado	27 (64,3)	22 (62,9)	0,897 ^a
	Negativo	15 (35,7)	13 (37,1)	
Estágio da infecção	Não-AIDS	45 (84,9)	21 (41,2)	0,000 ^a
	AIDS	8 (15,1)	30 (58,8)	

a-Qui-quadrado de Pearson; b- Teste Exato de Fisher.

Em relação à contagem de LT-CD4+, houve diferença significativa entre o grupo com e sem rebote da CV durante o primeiro e terceiro trimestres de gestação e parto: o grupo com re. bote teve contagem percentual significativamente mais alta de LT-CD4+ que o sem rebote. Não foi relatada diferença no puerpério (6-12 semanas), nem no sexto mês após o parto (TAB. 4c).

TABELA 4c
 Comparação entre a contagem de LT-CD4+ % e
 o rebote da carga viral

Contagem de percentual de LT-CD4+	Rebote da Carga Viral		Valor p	
	Sim n (%)	Não n (%)		
1º Trimestre	≥ 29	10 (62,5)	3 (20,0)	0,008 ^a
	14-28	6 (37,5)	6 (40,0)	
	<14	0 (0,0)	6 (40,0)	
3º Trimestre	≥ 29	35 (63,6)	16 (32,7)	0,004 ^a
	14-28	18 (32,7)	28 (57,1)	
	<14	2 (3,6)	5 (10,2)	
Parto	≥ 29	39 (67,2)	19 (38,0)	0,007 ^a
	14-28	16 (27,6)	23 (46,0)	
	<14	3 (5,2)	8 (16,0)	
6-12 semanas de puerpério	≥ 29	22 (37,9)	20 (40,8)	0,192 ^a
	14-28	34 (58,6)	23 (46,9)	
	<14	2 (3,4)	6 (12,2)	
6º mês pós-parto	≥ 29	25 (43,9)	24 (45,3)	0,281 ^a
	14-28	30 (52,6)	23 (43,4)	
	<14	2 (3,5)	6 (11,3)	

a- Teste Exato de Fisher.

As pacientes que tiveram rebote da CV apresentaram percentual mais alto de contagem de LT-CD4+ no sexto mês após o parto, em comparação com o do parto, que as pacientes sem rebote (p=0,000). – (TAB. 4d).

TABELA 4d

Comparação entre o declínio de LT-CD4+ no sexto mês após o parto e a ocorrência de rebote da carga viral

Variável	Rebote da carga viral		Valor p ^a	
	Sim n(%)	Não n(%)		
Declínio de LT-CD4+ no 6º mês após o parto	Sim	17 (30,4)	1(2,0)	0,000
	Não	39 (69,6)	49 (98,0)	
Total		50 (100)	56 (100)	

a-Teste Exato de Fisher.

A carga viral das pacientes com rebote após o parto era mais alta no primeiro trimestre do que a das que não tiveram rebote - mediana de $3,12 \times 0,00 \log_{10}$ ($p= 0,054$). A mediana da CV no segundo e terceiro trimestres, nos dois grupos, não foi diferente ($p=0,078$, $p=0,946$, respectivamente) - (GRÁF. 3).

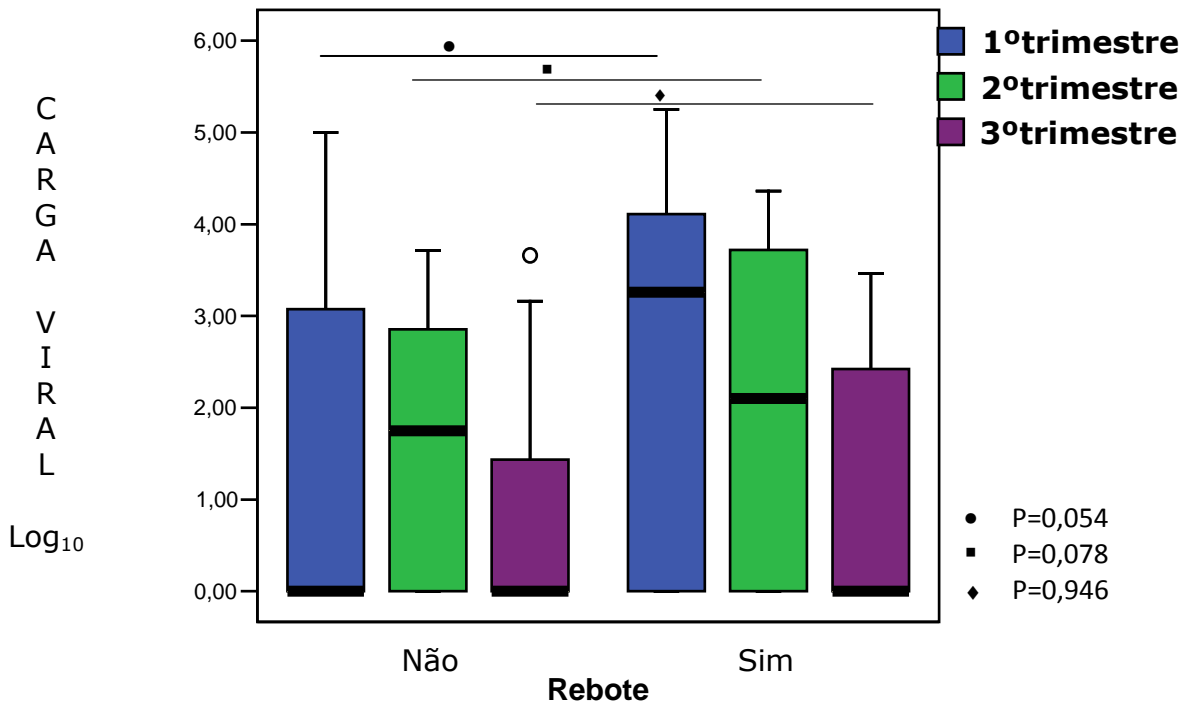


GRÁFICO 3 - Comparação entre a carga viral no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação com o rebote da carga viral.

4.2.3 Rebote da carga viral em comparação com as características obstétricas

O número de gestações anteriores foi significativamente mais elevado no grupo sem rebote da CV do que no grupo com rebote ($p=0,020$). Houve também diferença estatística entre o número de consultas de pré-natal, que foi mais alto no grupo sem rebote ($p=0,001$), na idade de início do pré-natal habitual e do pré-natal de alto risco, sendo que as mulheres com rebote iniciaram ambos mais tardiamente ($p=0,012$ e $p=0,048$, respectivamente). Não se verificou diferença quanto ao número de partos normais ($p=0,588$) ou cesarianas anteriores ($p=0,123$) entre os dois grupos (TAB. 4e).

TABELA 4e
 Comparação entre as características
 obstétricas com o rebote da carga viral

VARIÁVEL	REBOTE	n	Mediana	IQR	Valor p ^a
Gestações	SIM	59	1,0	(1,0-3,0)	0,020
	NÃO	53	2,0	(1,0-3,0)	
Parto normal	SIM	59	1,0	(0,0-2,0)	0,588
	NÃO	52	1,0	(0,0-2,0)	
Cesariana	SIM	59	0,0	(0,0-1,0)	0,123
	NÃO	52	0,0	(0,0-1,0)	
Consultas pré-natal	SIM	58	8,5	(6,0-11,0)	0,001
	NÃO	51	11,0	(9,0-13,0)	
Idade gestacional início pré-natal	SIM	52	15,5	(11,25-20,75)	0,012
	NÃO	49	12,0	(10,0-17,0)	
Idade gestacional início pré-natal PNDAR	SIM	56	18,5	(13,0-23,0)	0,048
	NÃO	50	15,5	(11,0-21,0)	

a- Teste de Mann Whitney. PNDAR= pré-natal de alto risco.

Foi encontrada diferença quanto à presença ou não de partos anteriores, sendo que 90,4% das pacientes sem rebote da CV tinham pelo menos um parto anterior, *versus* 76,3% das pacientes com rebote ($p=0,049$). Não houve diferenças quanto às intercorrências obstétricas, infecções concomitantes e/ou doenças oportunistas durante a gravidez. Além disso, apenas oito pacientes (28,6%) tiveram alguma alteração no puerpério imediato no grupo sem rebote e cinco (15,6%) no grupo com rebote ($p=0,225$). Seis meses após o parto, apenas 11,1% tiveram alguma intercorrência clínica nova, no grupo sem rebote, e 5,0% no grupo com rebote ($p=0,641$) - (TAB. 4f).

A maioria das mulheres, em ambos os grupos, recebeu AZT venosa para profilaxia da transmissão vertical, sendo 94,3% delas do grupo sem rebote da CV e 93,2% com rebote ($p=1,00$).

TABELA 4f
 Comparação entre as características obstétricas
 com o rebote da carga viral

VARIÁVEIS	REBOTE		TOTAL	Valor p	
	SIM n (%)	NÃO n (%)			
Partos anteriores	Sim	45 (76,3)	47 (90,4)	92 (82,9)	0,049 ^a
	Não	14 (23,7)	05 (9,6)	19 (17,1)	
Intercorrência na gravidez	Sim	30 (50,8)	30 (56,6)	60 (53,6)	0,542 ^a
	Não	29 (49,2)	23 (43,4)	52 (46,4)	
Infecções concomitantes	Sim	7 (11,9)	12 (22,6)	19 (17,0)	0,129 ^a
	Não	52(88,1)	41(77,4)	93 (83,0)	
Infecções oportunistas	Sim	0 (0,0)	3 (5,,7)	3 (2,7)	0,103 ^b
	Não	59 (100)	50 (94,3)	109(97,3)	
Via de parto	Vaginal	23 (39,0)	16 (30,2)	39 (34,8)	0,329 ^a
	Cesariana	36 (61,0)	37 (69,8)	73 (65,2)	
Morbidade no puerpério imediato	Sim	5 (15,6)	8 (28,6)	13 (21,7)	0,225 ^a
	Não	27 (84,4)	20 (71,4)	47 (78,3)	
Intercorrência clínica nova 6 meses após	Sim	2 (5,0)	3 (11,1)	5 (7,5)	0,641 ^b
	Não	38 (95,0)	24 (88,9)	62 (92,5)	

a- Teste qui-quadrado de Pearson; b- Teste Exato de Fisher.

4.3 Análise multivariada

Para análise multivariada foram consideradas todas as variáveis que possuíam, na análise univariada, valor $p < 0,10$. Inicialmente, foram incluídas: escolaridade, etnia, tipo de TARV, época de diagnóstico da infecção, estágio da infecção, declínio de CD4, carga viral do primeiro trimestre, número de gestações anteriores, número de consultas de

pré-natal, idade gestacional de início do pré-natal, idade gestacional de início do PNAR, tempo de trabalho de parto, partos anteriores.

Após avaliação inicial, excluiu-se a variável etnia, que estava desajustando o modelo final, pois o número de pacientes negras era baixo (n=10); quando foram agrupadas em brancas e não-brancas e comparadas com o rebote, o valor p foi superior a 0,10. Também foram excluídas as variáveis CV no primeiro trimestre e tempo de trabalho de parto, pois possuíam mais de 20% de *missing* cada. A variável IG de início do pré-natal também foi retirada, por se tratar de variável correlacionada com a IG de início do PNAR, podendo alterar o resultado final. Portanto, foram incluídas na análise multivariada: escolaridade, tipo de TARV, época de diagnóstico da infecção, estágio da infecção, declínio de LT-CD4+, número de gestações anteriores, número de consultas de pré-natal, partos anteriores (TAB. 4g).

TABELA 4g

Variáveis que entraram no modelo inicial da análise multivariada

	Valor p	OR (IC:95%)
Escolaridade	0,041	1,392 (1,01-1,91)
Tipo de TARV	0,009	0,041 (0,01-0,44)
Época de diagnóstico da infecção	0,071	0,139 (0,02-1,19)
Estágio da Infecção	0,726	0,635 (0,05-8,08)
Declínio de LT-CD4+	0,010	131,711 (3,15-54508,8)
Número de gestações anteriores	0,067	0,573 (0,32-1,04)
Número de consultas de pré-natal	0,057	0,740 (0,54-1,01)
Partos anteriores	0,353	0,270(0,02-4,30)

OR=Odds ratio. IC= Intervalo de confiança.

Após a análise, as variáveis que permaneceram no modelo, e que estão estatisticamente relacionadas à ocorrência do rebote da CV no sexto mês após o parto, foram: tipo de TARV, declínio de LT-CD4+ e número de consultas de pré-natal. Não houve diferença estatística entre as demais variáveis analisadas.(TAB. 4h).

TABELA 4h
Variáveis significativas no modelo final da análise

Variáveis	Valor p	OR (IC:95%)
Tipo de TARV	0,000	0,043 (0,01-0,14)
Declínio de LT-CD4+	0,012	22,812 (2,0-260,15)
Número de consultas de pré-natal	0,031	0,822 (0,69-0,98)

Conforme a TAB. 4h, as mulheres que fizeram uso de TARV terapêutica tiveram uma chance 0,04 vez menor de ter rebote da carga viral após o parto que o grupo profilático ($p=0,000$) - (OR:0,043; IC:0,01-0,14). Também, quem teve declínio de LT-CD4+ durante o sexto mês de puerpério, em relação ao parto, teve 22 vezes mais chances de ter rebote ($p=0,012$, OR: 22,8, IC:2-260). O número de consultas durante o pré-natal também permaneceu estatisticamente significativo após a análise multivariada: uma consulta a mais diminui a chance de rebote em 0,82 vez ($p=0,031$, OR:0,822, IC:0,69-0,98). O número de gestações anteriores mostrou-se muito próximo do nível de significância ($p=0,054$, OR: 0,723, IC: 0,52-1,01), sendo que o aumento de uma gestação reduziria a chance de rebote em 72% (GRÁF. 4,5,6 e7).

Além disso, foi feito teste para verificar a interação entre as variáveis tipo TARV e declínio de LT-CD4+, não se detectando essa interação

($p=0,999$). O número de gestações também não teve interação com o número de consultas pré-natal ($p=0,12$).

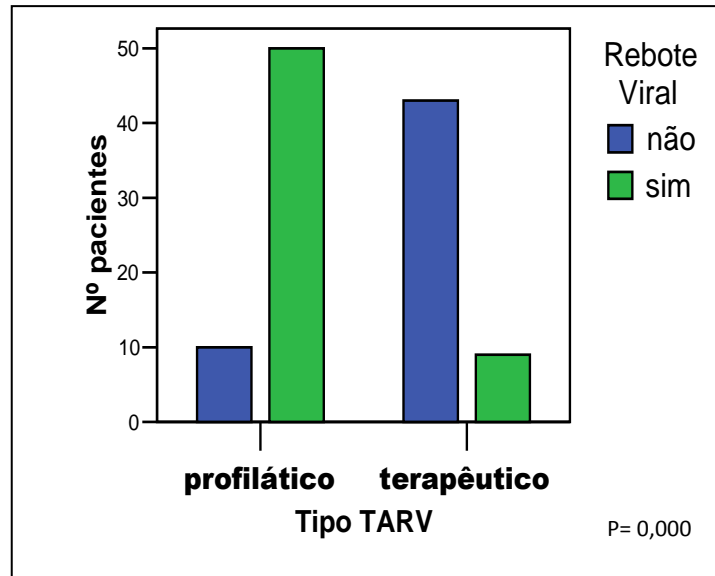


GRÁFICO 4 – Rebote da carga viral *versus* tipo de TARV.

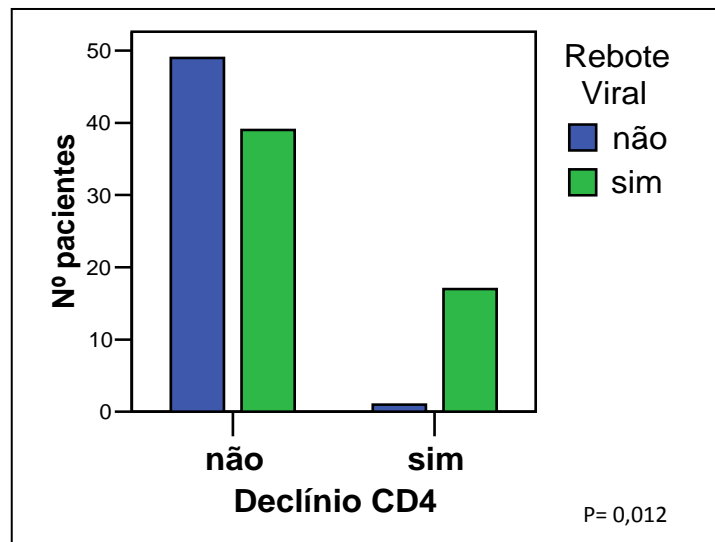


GRÁFICO 5 - Rebote da carga viral *versus* declínio de LT-CD4.

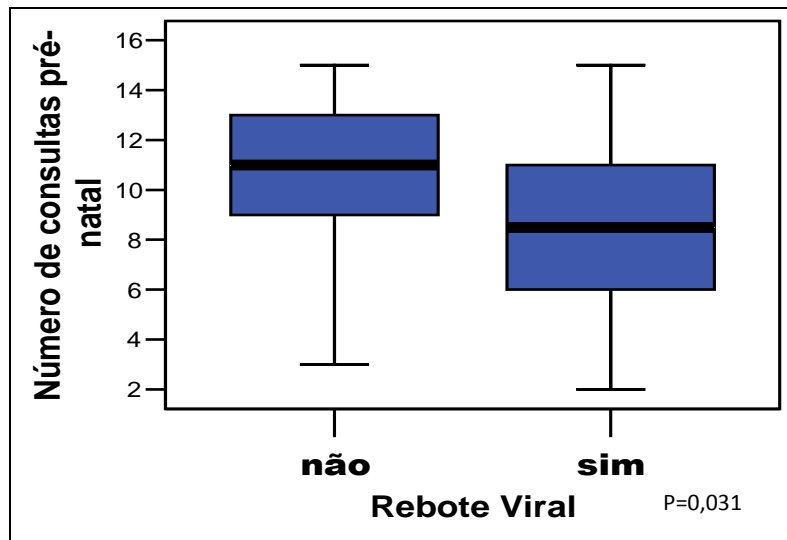


GRÁFICO 6 - Rebote da carga viral *versus* número consultas pré natal

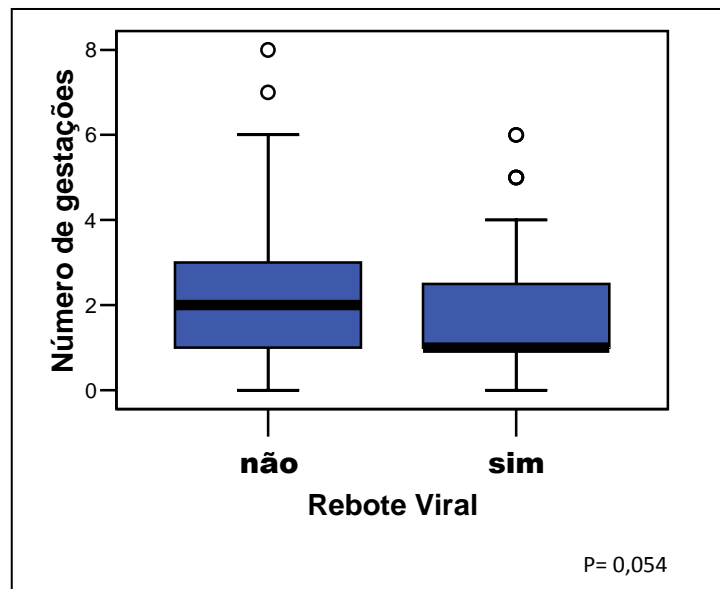


GRÁFICO 7 - Rebote da carga viral *versus* número de gestações.

5 Discussão

A segurança na interrupção da TARV após o parto em gestantes infectadas pelo HIV e sem indicação de TARV terapêutica tem sido questionada (UNAIDS,2007).

Na era da interrupção programada dos ARVs em pacientes infectadas pelo HIV, como uma nova alternativa de tratamento, este tema tem se tornado cada vez mais importante para avaliar a resposta futura dessas pacientes ao tratamento. Os dados disponíveis até o momento são controversos e grandes estudos randomizados (SMART, Staccato, Trivicam e outros) têm mostrado resultados piores com a suspensão temporária da TARV do que com o seu uso crônico, aumentando a morbidade e mortalidade dessas pacientes.

5.1 Características dos grupos

Inicialmente, foram avaliadas as diferenças entre os dois grupos estudados, profilático e terapêutico, para poder-se identificar possíveis fatores de confusão no resultado final.

Os grupos não apresentaram diferenças importantes quanto às características demográficas. Apenas se diferenciaram estatisticamente em relação à escolaridade . A escolaridade foi mais alta no grupo que fez uso de ARV profilático que no terapêutico (8,0 anos x 6,5 anos, respectivamente). Pode ser que as pacientes em uso de TARV terapêutica tivessem nível socioeconômico mais baixo que as do grupo profilático, justificando mais baixo grau de escolaridade, porém esse dado não foi avaliado no estudo. A idade média das pacientes em

ambos os grupos foi de 29 anos, concordando com coorte anterior publicada por Melo *et al.* (2005) e estudo retrospectivo de Tungsiripat, Drechsler e Aberg (2007).

União conjugal estável foi predominante em ambos os grupos (79,3% no profilático x 78,8% no terapêutico), em concordância com outros autores (MELO *et al.*, 2005; TESS *et al.*, 1998). Metade das mulheres no grupo profilático e 65,2% no terapêutico eram consideradas mulatas, também concordante com dados da literatura (TUNGSIPIRAT; DRECHSLER; ABERG, 2007).

Os dois grupos se diferenciaram em relação a algumas características da infecção pelo HIV, conforme o esperado. Grande parte das mulheres (70,7%) teve o diagnóstico da infecção pelo HIV durante a gestação (prévia ou atual). Em estudo realizado anteriormente na nossa instituição, Melo *et al.* (2005) relataram taxa de 45,5% do diagnóstico durante a gravidez, mais baixa que os achados desta pesquisa, porém também considerada alta. Isso reforça a recomendação do governo brasileiro para rastrear a infecção pelo HIV em todas as gestações (BRASIL, 2006).

Como esperado devido a evolução natural da doença, verificou-se que os dois grupos também se diferenciaram em relação à classificação do CDC, sendo que o de uso terapêutico tinha predomínio de pacientes com diagnóstico de AIDS, podendo explicar a contagem menor de LT-CD4+ nessas pacientes. O grupo profilático apresentou mediana de LT-CD4+ estatisticamente mais alta que o terapêutico durante toda a gestação e puerpério, conforme esperado, já que a contagem de LT-CD4+ é o que define quem fará uso de ARV profilático ou terapêutico. A mediana no grupo profilático foi de 606 células/mm³ no primeiro trimestre e 498 células/mm³ no sexto mês após o parto, *versus* 334

células/mm³ e 396 células/mm³, respectivamente, no grupo terapêutico.

Valores semelhantes foram encontrados em outros estudos. Tungsirapt, Drechsler e Aberg (2007) relataram valores pré-concepcionais de LT-CD4+ de 550 células/mm³ em um grupo de gestantes em uso de HAART profilático. Hocke *et al.* (2005) descreveram contagem média de 455 células/mm³, na era pré-HAART. O esquema anti-retroviral predominante no presente estudo foi o uso combinado de dois ITRNs associados a um IP (73,2%), sem diferença estatística entre os grupos. Taxa semelhante foi encontrada por outros autores, com gestantes infectadas pelo HIV (MELVIN *et al.*, 1997; TUNGSIPIRAT; DRECHSLER; ABERG, 2007).

A mediana da CV no momento do parto foi a mesma em ambos os grupos (indetectável). Também não houve diferença na CV do primeiro trimestre, sendo a mediana de 2,94 (log₁₀) e 1,20 (log₁₀) nos grupos profilático e terapêutico, respectivamente. Todavia, o número de pacientes com CV no primeiro trimestre disponível para análise foi baixo (n=42) e, portanto, não se pode concluir que a CV inicial em ambos os grupos era semelhante no início da gestação. No puerpério, o grupo que suspendeu os ARVs teve CV significativamente mais alta que o grupo que não suspendeu a medicação. Estudos randomizados, tais como SMART (EL SADR *et al.*, 2006), Trivicam (DANEL *et al.*, 2006) e Staccato (ANANWORANICH *et al.*, 2006), envolvendo pacientes fora do período concepcional, mostraram esse aumento da CV após a interrupção dos ARVs, de forma semelhante a outras investigações sobre a interrupção da medicação após a gestação, a maioria delas na era da monoterapia com AZT (CAO *et al.*, 1997; LYONS *et al.*, 2005).

Quanto às características obstétricas, os dois grupos se diferenciaram apenas em relação ao número de cesarianas - que foi ligeiramente mais

alto no grupo terapêutico, à idade gestacional de início de pré-natal e ao uso de outras medicações após o parto, excluindo-se os ARVs. As mulheres do grupo terapêutico iniciaram pré-natal mais precocemente, provavelmente devido ao fato de a grande maioria delas já fazer controle da infecção em algum serviço médico, tendo, portanto, acompanhamento médico mais regular pela equipe de saúde. Além disso, como muitas delas já tinham diagnóstico de AIDS, já faziam uso de outras medicações durante o puerpério, além dos ARVs.

Nesta pesquisa, observou-se aumento da CV após o parto no grupo que fez uso profilático dos ARV e CV estável no grupo de mulheres em uso terapêutico. Isso difere de alguns estudos que sugerem a influência da gestação no aumento da CV após o parto (CAO *et al.*, 1997; WATTS *et al.*, 2003), mas concorda com a maioria dos que afirmam que a gravidez não influencia na progressão da doença e que a interrupção dos anti-retrovirais após o parto apenas promove o retorno da carga viral a níveis semelhantes ao pré-concepcional (HOCKE *et al.*, 1995; KAKEHASI *et al.*, 2007; MELVIN *et al.*, 1997; TUNGSIRIPAT; DRECHSLER; ABERG, 2007). O efeito desse rápido aumento da CV no desenvolvimento de resistência aos anti-retrovirais prejudicando a resposta ao tratamento no futuro permanece obscuro.

5.2 Rebote da carga viral

Na era da terapia anti-retroviral altamente eficaz, existem poucos estudos avaliando a relação entre a prescrição anti-retroviral profilática durante a gravidez, a progressão subsequente da doença e a resposta terapêutica dessas mulheres no futuro.

Embora Hocke *et al.* (1995) tenham mostrado que a gravidez não acelera a progressão da doença pelo HIV ou a morte, alguns autores referiram aumento no nível de HIV-1 RNA na sexta à 12^a semanas após

o parto, em mulheres infectadas pelo HIV que suspenderam a TARV no parto, mas também em mulheres que usaram monoterapia com AZT, terapia combinada e até naquelas sem TARV (WATTS *et al.*, 2003). Esse aumento da CV é consistente com estudos menores conduzidos na era da monoterapia com AZT (BURNS *et al.*, 1998; CAO *et al.*, 1997; MELVIN *et al.*, 1997). Isso sugere que as mulheres que suspenderam TARV após o parto podem ter riscos adicionais para o aumento da CV no puerpério e, conseqüentemente, riscos mais altos de morbimortalidade e menor resposta à HAART no futuro. No presente estudo, o tipo de esquema utilizado durante a gestação não influenciou na ocorrência do rebote, tendo ocorrido aumento da CV após o parto nas pacientes em uso de monoterapia com AZT e naquelas com terapia combinada, sem diferença estatística entre os grupos.

Watts *et al.* (2003), em uma avaliação sobre a progressão da doença entre mulheres que receberam drogas anti-retrovirais durante a gravidez, preconizam que não há desenvolvimento de número expressivo de resistência genotípica e fenotípica nas mulheres que fizeram uso de TARV durante a gestação (WATTS *et al.*, 2003). Por outro lado, Kakehasi *et al.* (2007), em estudo realizado na nossa instituição, verificou alta taxa de mutações resistentes ao Nelfinavir[®] após o parto, em mulheres que interromperam os ARVs no parto, o que pode ter impacto negativo no futuro terapêutico dessas pacientes (KAKEHASI, *et al.*, 2007). Isso também foi demonstrado no PACTG 316 (CUNNINGHAM *et al.*, 2002) e por outros autores (JOURDAIN *et al.*, 2004; NAPRAVNIK, S. *et al.*, 2005; PALMER *et al.*, 2006).

Pacientes que fizeram uso de anti-retroviral profilático nesta pesquisa tiveram risco de rebote da CV estatisticamente mais alto que o grupo de uso terapêutico. Contudo, não foi feita análise do desenvolvimento de resistência viral nessas mulheres, dado importante para predizer pior resposta virológica no seu futuro.

A diminuição da adesão e as alterações na farmacocinética dos ARVs podem ser responsáveis pelo aumento da CV no puerpério de mulheres que continuam com TARV após o parto (MOCROFT *et al.*, 2003; WATTS *et al.*, 2003). Nesta presente pesquisa, nove (15,3%) das 52 pacientes que estavam em TARV terapêutica tiveram rebote da CV, porém não foi avaliada a adesão aos anti-retrovirais, que pode ter diminuído após o parto e favorecido o aumento da CV, sendo responsável pelo rebote nesse grupo de pacientes. As mulheres do grupo terapêutico que sabidamente não fizeram uso dos ARVs após o parto foram excluídas da análise, segundo os critérios de exclusão preestabelecidos. Além disso, 10 do grupo profilático (18,9%) não tiveram rebote da CV, apesar da suspensão dos ARVs. Talvez essas pacientes tenham alguma característica específica que dificulte o rebote. Mais uma vez percebeu-se que faltam estudos maiores, randomizados para avaliar essas mulheres.

O grupo com rebote apresentou grau de escolaridade significativamente mais alto que o sem rebote, oito *versus* seis anos de estudo. Houve, também, predomínio de negras no grupo com rebote, concordando com os achados de Tungsiripat, Drechsler e Aberg (2007), os quais referenciam que apenas 23% das pacientes eram brancas. Após agrupar negras com mulatas, não se observou diferença estatística entre brancas e não-brancas nos dois grupos. O número de pacientes da raça negra incluídas no estudo foi baixo, logo, esta variável não pôde ser incluída na análise multivariada, dificultando a sua interpretação.

Constatou-se diferença estatística em relação à época de diagnóstico do HIV nos dois grupos, com predomínio importante do diagnóstico durante a gestação (anterior ou atual) no grupo com rebote. Isso provavelmente está relacionado com o número estatisticamente mais alto de mulheres em uso de TARV profilática no grupo que teve o

diagnóstico durante a gestação. Após a análise multivariada, a variável “época de diagnóstico” foi excluída do modelo e, portanto, não estava relacionada diretamente ao rebote. O mesmo ocorreu com o estágio da infecção: inicialmente, havia predomínio de paciente sem diagnóstico de AIDS no grupo com rebote, porém, na análise multivariada, isso não foi demonstrado. Portanto, esse aumento está provavelmente relacionado ao tipo de esquema utilizado, profilático *versus* terapêutico, e não à ocorrência do rebote em si.

As pacientes com rebote da CV após o parto tinham CV no primeiro trimestre mais alta que as que não tiveram rebote, com significância estatística limítrofe ($p=0,054$). Essa diferença não foi percebida quando se analisou a CV do segundo e terceiro trimestres. Novamente, isso provavelmente está relacionado ao tipo de TARV utilizada, profilático *versus* terapêutico, pois o grupo profilático, que apresentou taxa mais alta de rebote, provavelmente tinha CV mais elevada no primeiro trimestre, porque ainda estava sem ARV, ao contrário do terapêutico, que já poderia estar em uso de ARV nessa época.

Não foi encontrada diferença estatística na CV de primeiro trimestre entre os grupos profilático e terapêutico. Essa variável não entrou no modelo para análise multivariada devido ao tamanho limitado da amostra ($n=35$). Bedimo *et al.* (2006) mostraram que mulheres não-grávidas, com carga viral mais baixa antes do início do tratamento com HAART tiveram risco significativamente mais baixo de rebote da CV durante interrupções programadas de tratamento. Outros estudos são necessários para confirmar esses achados.

Tungsiripat, Drechsler e Aberg (2007) avaliaram 60 mulheres que interromperam o uso de anti-retroviral após o parto e encontraram rebote da CV entre 12 e 36 semanas após o parto, porém com valores de CV semelhantes aos valores pré-concepcionais. Esse estudo, porém,

foi retrospectivo e observacional, com número limitado de pacientes, não havendo aumento da CV após o parto em relação aos valores pré-concepcionais. Segundo os autores, a gravidez não altera o nível da CV plasmática nas mulheres, não tendo influência negativa na resposta virológica dessas pacientes no futuro.

Não existem estudos prospectivos, randomizados avaliando o rebote da CV após o parto e suas possíveis conseqüências para essas mulheres. Nossos dados mostraram que a interrupção dos ARVs após o parto promoveu o rebote da CV em 84,7% das mulheres que fizeram uso de TARV profilático. Porém, o rebote também ocorreu no grupo terapêutico que manteve TARV no puerpério (15,3%), podendo sugerir que a gestação influencia a resposta virológica dessas pacientes. A presente pesquisa foi limitada pelo pequeno tamanho da amostra, por seu seguimento em curto prazo, por não analisar o surgimento de resistência viral e por não ter considerado a CV pré-concepcional.

O grupo com rebote exibiu, após análise multivariada, número mais baixo de consultas pré-natais que o grupo sem rebote. O aumento em uma única consulta diminuiu a chance de rebote em 20% (OR: 0,80, IC:0,69-0,98). Apesar da idade de início do pré-natal ter sido mais tardia no grupo profilático que no terapêutico, isso não foi observado no grupo com e sem rebote, após análise multivariada. Talvez, se aumentasse o tamanho da amostra, essa diferença existiria e poderia explicar por que o grupo com rebote teve número mais baixo de consultas de pré-natal. As pacientes com rebote da CV tiveram número mais baixo de gestações anteriores que as sem rebote. Isso não foi registrado quando se comparou o grupo profilático com o terapêutico. Entretanto, após análise multivariada, também não se verificou essa diferença entre o número de gestações entre os grupos com e sem rebote.

Não existem grandes estudos na era da HAART para avaliar as conseqüências para essas mulheres quanto ao uso de ARV, apenas durante a gravidez, em longo prazo. Há vários trabalhos concluídos e em andamento avaliando a suspensão programada de anti-retrovirais em pacientes adultas infectadas pelo HIV, com indicação de tratamento, em comparação com o tratamento sem interrupção. O maior deles é o estudo SMART (prospectivo, randomizado, incluindo 5.472 participantes), que informou aumento do risco de doenças oportunistas e morte por qualquer causa em pacientes submetidas a interrupções programadas dos anti-retrovirais, principalmente devido ao declínio de LT-CD4+ e aumento na carga viral plasmática. Além disso, essa interrupção não diminuiu o risco de efeitos colaterais aos ARVs, conforme seria esperado (EL SADR *et al.*, 2006).

Na presente investigação, as gestantes que interromperam o tratamento após o parto tiveram aumento da CV e declínio de LT-CD4+ estatisticamente significativo, em relação às que continuaram com a medicação após o parto. Outros estudos randomizados como o Staccato e o Trivicam também não evidenciaram benefício na interrupção programada dos ARVs fora da gravidez (ANANWORANICH *et al.*, 2006; DANIEL *et al.*, 2006). Baseado nesses e em outros levantamentos, a recomendação atual dos órgãos de serviços de saúde do Brasil e Estados Unidos é que a interrupção programada dos anti-retrovirais, em indivíduos com indicação clínica de TARV, não é segura e só pode ser utilizada em estudos clínicos, não na prática clínica (BRASIL, 2008; PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2008).

Está bem estabelecido que pacientes que fizeram algum tratamento com anti-retroviral anteriormente tendem a experimentar pior resposta virológica ao HAART (LEDERGEBER *et al.*, 1999), provavelmente devido ao desenvolvimento de mutações resistentes às medicações

(CUNNINGHAM *et al.*, 2002; KAKEHASI *et al.*, 2007). Mocroft *et al.* (2003) asseveraram que pacientes que fizeram uso de algum tipo de anti-retroviral anteriormente tiveram rebote da CV mais rápido após a suspensão de ARV do que pacientes virgens de tratamento antes de iniciarem terapia anti-retroviral altamente efetiva (HAART). A incidência de rebote da CV no grupo virgem de tratamento foi menos da metade que no grupo com algum tipo de tratamento anterior. O risco de tratar as pacientes durante as gestações subseqüentes com o objetivo apenas de reduzir a transmissão vertical permanece desconhecido. São necessários novos estudos randomizados e com número maior de pacientes para elucidar essas questões em aberto.

5.3 Alterações imunológicas

Mocroft *et al.* (2003) acompanharam 10.321 pacientes em uso de HAART por indicação terapêutica, fora da gestação, e verificaram que pacientes que tinham taxas mais altas de LT-CD4+ tinham risco mais baixo de rebote da CV. Diferentemente da presente pesquisa, no qual se obteve diferença estatística entre a contagem percentual de LT-CD4+ entre os grupos com e sem rebote no primeiro e terceiro trimestres e o parto, com contagem maior no grupo com rebote da CV. Nesse grupo o percentual de pacientes com declínio de LT-CD4+ foi de 30,4% e no grupo sem rebote de 2,0%. Esse declínio de LT-CD4+ foi um fator de risco independente de rebote da CV, mesmo quando comparado ao tipo de TARV utilizado, confirmado após análise de interação entre as variáveis.

Em estudo retrospectivo realizado durante período de 1996 a 1999, Bahrani, Ramaswamy e Oldfiel (2001) informaram correlação entre rebote da carga viral e diminuição na contagem de LT-CD4+, concordante com os nossos resultados, e essa relação aumentou com o

aumento da magnitude do rebote da CV. Garcia *et al.* (2001) também mostraram declínio significativo nos níveis de LT-CD4+ imediatamente após a interrupção do tratamento em quase todos os pacientes que tiveram rebote da CV, mas com recuperação deste após 12 meses sem terapia. Isso corrobora os dados aqui encontrados, porém nossa avaliação foi limitada aos primeiros seis meses após o parto.

Após a interrupção do tratamento, algumas pacientes desta casuística tiveram declínio na contagem de LT-CD4+ associado ao aumento da CV e, portanto, piora virológica e imunológica significativa, podendo acelerar a progressão da doença, levar ao desenvolvimento de cepas virais resistentes e a pior prognóstico em longo prazo, em comparação com pacientes que não engravidaram e/ou que não interromperam a medicação após o parto. Novos estudos são necessários para poder-se avaliar o impacto do uso de HAART, com o objetivo apenas de diminuir a transmissão vertical, no futuro dessas mulheres, para poder orientá-las melhor não apenas quanto ao risco de transmissão do vírus para sua prole, mas também se existem outros riscos, em relação à gravidez, para essas mulheres na era da terapia anti-retroviral altamente efetiva.

Muitas medidas têm sido adotadas para reduzir-se a transmissão vertical. Sem dúvida, o uso de anti-retrovirais durante a gestação tem papel fundamental. Entretanto, as conseqüências de seu uso apenas profilático ainda precisam ser mais bem exploradas. Permanece desconhecido o manejo correto da terapia anti-retroviral após o parto em pacientes que iniciaram o uso de ARV durante a gestação, mas que não preenchem critérios para o início de tratamento da infecção pelo HIV.

6 Conclusão

- Houve rebote da carga viral entre 24 e 28 semanas após o parto. O rebote da carga viral também foi observado entre seis e 12 semanas após o parto.
- A contagem de linfócitos T CD4+ foi associada ao rebote da carga viral. As pacientes com rebote tiveram declínio significativamente maior na contagem de LT-CD4+ que as pacientes sem rebote.
- Houve associação entre o rebote da carga viral e o esquema anti-retroviral utilizado durante a gravidez. As pacientes que fizeram uso de esquema profilático tiveram taxa de rebote significativamente mais alta que as pacientes em uso de esquema terapêutico.

Em resumo: a suspensão dos anti-retrovirais após o parto promove significativo aumento da carga viral associado ao declínio na contagem de linfócitos T CD4+.

Referências

ANANWORANICH, J. *et al.* CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. **Lancet**, v.368: p.459-65, 2006.

BAHRANI, A.; RAMASWAMY, R.; OLDFIEL III, E.C. Effects of Virologic Rebound on CD4 cell counts. **Clin Infect Dis**, v.32: p.1231-2.

BANSI, L.K. *et al.* UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. Are previous treatment interruptions associated with higher viral rebound rates in patients with viral suppression? **AIDS**, v.30, n.22(3): p.349-56, Jan 2008.

BARDEQUEZ, A.D. *et al.* Pediatrics AIDS Clinical Trials Group 288 Protocol Team. Effect os cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.1, n.32(2): p.170-181, Feb 2003.

BEDIMO, R. *et al.* Sustained HIV viral suppression following treatment interruption: an observational study. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.22, n.1: p.40-44, Jan 2006.

BONGIOVANNI, M. *et al.* Treatment interruptions in HIV- infected subjects. **J Antimicrob Chemother**, v.58, n.3: p.502-5, Sep 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota técnica nº 109/07-UAT/PN-DST/AIDS/SVS/MS**. Disponível no www.aids.gov.br, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 176p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**/Brasília: Ministério da Saúde, 2007/2008. 209 p.

BURNS, D.N. *et al.* The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type 1 infection: antepartum and postpartum

changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load. **Am J Obstet Gynecol**, v.178, n.2: p.355-9, Feb 1998.

CAO, Y. *et al.* Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. **Nat Med**, v.3, n.5: p.549-52, May 1997.

CLARKE, J.R. *et al.* Rapid development of genotypic resistance to lamivudine when combined with zidovudine in pregnancy. **J Med Virol**, v.59, n.3: p.364-8, Nov 1999.

CONNOR, E.M. *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. **N Engl J Med**, v.331: p.1173-1180, 1994.

CUNNINGHAM, C.K. *et al.* Developmental resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: A substudy of Pediatrics AIDS Clinical Trials Group Protocol 316. **J Infect Dis**, v.186: p.181-188, 2002.

DANEL, C. *et al.* CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in West Africa (Trivican ANRS 1269 trial): a randomised trial. **Lancet**, p.1981-9, 2006.

DURAN, A.S. *et al.* Read JS for the NISDI Perinatal Study Group. Drug Resistance among HIV-infected pregnant women receiving antiretrovirals for prophylaxis. **AIDS**, v.21: p.199-205, 2007.

EL SADR, W.M. *et al.* (SMART). CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. **N Engl J Med**, v.355, n.22: p.2283-96, 2006.

ESHLEMAN, S.H. *et al.* Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET012). **AIDS**, v.19, n.15(15): p.1951-7, Oct 2001.

FINZI, D. *et al.* Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. **Nat Med**, v.5: p.512-17, 1999.

FOWLER, M.G. *et al.* Reducing the risk of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission: past successes, current progress and challenges, and future directions **Am J Obstet Gynecol**, v.197, (3 Suppl): p.S3-9, Sep 2007.

GARCIA, F. *et al.* The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. **AIDS**, v.15: p.F29-F40, 2001.

GARCIA, P.M. *et al.* Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. **N Engl J Med**, v.5, n.341(6): p.394-402, Aug 1999.

GLICK, R.M. Structured treatment interruption in patients infected with HIV: a new approach to therapy. **Drugs**, v.62, n.2: p.245-53, 2002.

HOCKE, C. *et al.* Prospective cohort study of the effect of pregnancy on the progression of human immunodeficiency virus infection. **Obstet Gynecol**, v.86, n.6: p.886-891, Dec 1995.

JOURDAIN, G. *et al.* Perinatal HIV prevention trial group. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. **N Engl J Med**, v.15; p.351, n.3: p.229-40, Jul 2004.

KAKEHASI, F.M. *et al.* **Determinants and trends of perinatal human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission in the metropolitan area of Belo Horizonte, Brazil, 1998-2005.** NO PRELO, 2008.

KAKEHASI, F.M. *et al.* Persistence of genotypic resistance to Nelfinavir among Women Exposed to Prophylactic Antiretroviral therapy during Pregnancy. **AIDS Research and Human retroviruses**, v.23: p.1515-1520, 2007.

KIND, C. *et al.* Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. **AIDS**, v.12, n.2: p.205-210, 1998.

LEDERGEBER, B. *et al.* Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. **Lancet**, v.353: p.863-868, 1999.

LYONS, F.E. *et al.* Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. **AIDS**, v.3; n.19(1): p.63-67, Jan 2005.

MATA, R.C. *et al.* Discontinuation of antiretroviral therapy in patients with chronic HIV infection: clinical, virologic and immunologic consequences. **AIDS Patient Care STDS**, v.19, n.9: p.550-62.

MELO, V.H. *et al.* Resultados maternos e perinatais de dez anos de assistência obstétrica a portadoras do vírus da imunodeficiência humana. **RBGO**, 2005; v.27, n.11: p.683-90.

MELVIN, A.J. *et al.* Effect of pregnancy and zidovudine therapy on viral load in HIV-1-infected women. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, v.14: p.232-236, 1997.

MOCROFT, A. *et al.* Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v.17: p.1741-1751, 2003.

NAPRAVNIK, S. *et al.* HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.1, n.4D(1): p.34-40, Sep 2005.

NEUMMANN, A.U. *et al.* HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinitiated treatment. **AIDS**, v.13: p.677-683, 1999.

PALMER, S. *et al.* Persistence of nevirapine-resistant HIV-1 in women after single-dose nevirapine therapy for prevention of maternal-to-fetal HIV-1 transmission. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.2; p.103, n.18: p.7094-9, May 2006.

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**, Jan 2008; n.29: p.1-128, Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> Acessado em abril 2008.

PEREZ, H. *et al.* **Post-partum interruption of triple drug regimen containing nevirapine for prevention of mother-to-child transmission does not select the K103N mutation** (abstract). Proceedings of the 13th CONFERENCE ON RETROVIRUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS, Denver, CO, p.5-8, Feb 2006.

READ, J.S. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. **N Engl J Med**, v.340: p.977-987, Apr 1999.

READ, J.S. Cesarean section to prevent vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. Associated risks and other considerations. **Ann N Y Acad Sci**, v.918: p.115-21, Nov 2000.

READ, J.S. *et al.* NISDI Perinatal Study Group. Management of human immunodeficiency virus-infected pregnant women at Latin American and Caribbean sites. **Obstet Gynecol**, v.109, n.6: p.1358-67, 2007.

SCHUPBACH, J. *et al.* Swiss HIV Cohort Study. HIV-1 p24 may persist during long-term highly active antiretroviral therapy, increases little during short treatment breaks, and its rebound after treatment stop correlates with CD4+ T cell loss. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.1; n.40(3): p.250-6, Nov 2005.

TESS, B.H. *et al.* Breastfeeding, genetic, obstetric and others risk factors associated with mother-to-child-transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. São Paulo Collaborative Study for Vertical transmission of HIV-1. **AIDS**, v.12, n.5: p.513-20, 1998.

THEA, D.M. *et al.* The effect of maternal viral load on risk of perinatal transmission of HIV-1. **J Infect Dis**, v.175: p.707-711, 1997.

TUNGSIRIPAT, M.; DRECHSLER, H.; ABERG, J.A. Discontinuation of ART postpartum: no evidence for altered viral set point [letters to the editor] **JAIDS**, v.44, n.1: p.116-117, Jan 2007.

UNAIDS. **AIDS epidemic update**: december 2007. Disponível no endereço: <http://data.unaids.org>, acessado em abril 2008.

WATTS, D.H. *et al.* For the PACTG 185 Study Team. Progression of HIV disease among women following delivery. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.33: p.585-593, 2003.

Apêndices e Anexo

Apêndice A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Estudo longitudinal das alterações virológicas e imunológicas de mulheres infectadas pelo HIV, durante a gravidez, parto e puerpério.

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidada para entrar neste estudo porque você está infectada pelo HIV. Este é um formulário de consentimento que lhe dará informações sobre a pesquisa. Se você decidir participar, 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 é obter informações sobre o que acontece com a carga viral das mulheres que utilizam anti-retrovirais na gestação e avaliar se estes remédios podem aumentar a quantidade de vírus no sangue dessas mulheres seis meses após o parto.

O QUE EU PRECISO FAZER NAS VISITAS DO ESTUDO?

Você será examinada por seu médico nas consultas de pré-natal (três visitas), no parto e antes de receber a alta do Hospital. Após o parto, serão realizadas três consultas: 15 dias após, com seis a 12 semanas e com seis meses após o parto. Durante as visitas, serão obtidas informações sobre sua saúde e será colhido sangue para exames no pré-natal, no parto e no pós-parto (carga viral e contagem de CD4). Você receberá um Número de Identificação de Paciente (NIP). As informações recolhidas não irão conter seu nome, de modo que sua identidade não será revelada. Os resultados dos exames ficarão no seu prontuário e poderão ser consultados para a pesquisa.

QUANTAS MULHERES E SEUS BEBÊS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

O estudo irá incluir 120 gestantes divididas em dois grupos: grupo de gestantes HIV positivo que utilizarem medicação anti-retroviral apenas durante a gravidez (60 pacientes) e um grupo de gestantes HIV positivo que utilizarem os anti-retrovirais durante e após a gravidez (60 pacientes). Todas estas gestantes terão o acompanhamento realizado no Hospital das Clínicas da UFMG.

QUANTO TEMPO EU FICAREI NO ESTUDO?

Não existe necessidade de visitas extras por causa da pesquisa. Para este estudo estaremos apenas consultando os resultados dos exames que você fez no pré-natal e após o parto e que estiverem anotados no prontuário.

EU POSSO SER RETIRADA DO ESTUDO?

O médico pode retirar você do estudo, sem a sua permissão, se: você não comparecer às visitas, conforme solicitado; o Comitê de Ética em Pesquisa interromper o estudo.

QUAIS SÃO OS RISCOS DESTE ESTUDO?

Não há riscos importantes envolvidos na sua participação neste estudo. Os dados coletados já são informações obtidas durante o pré-natal de rotina e as consultas de pós-parto.

QUAIS OS BENEFÍCIOS DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Os resultados deste estudo ajudarão os médicos a entender melhor o que ocorre com a carga viral após o parto em mulheres que utilizaram medicação anti-retroviral (utilizada na gestação para diminuir o risco de transmissão do vírus do HIV para seu bebê), para tentar evitar problemas no futuro para as mulheres infectadas pelo HIV que engravidarem e que necessitem fazer uso desses medicamentos.

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 bebê também será tratado e acompanhado durante o tempo que for necessário para verificar se ele foi ou não contaminado pelo HIV, independente se você concordar ou não em participar da pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Serão feitos esforços no sentido de manter o sigilo do seu prontuário médico, embora não se possa garantir absoluta confidencialidade. Isto porque seus prontuários médicos poderão ser abertos, se exigido por lei. Além disso, todos os registros serão mantidos em um fichário trancado. Entretanto, esses registros poderão ser vistos por indivíduos que trabalham neste estudo e os resultados poderão ser publicados em revistas científicas. Você não será pessoalmente identificada em nenhuma publicação resultante da informação recolhida neste estudo.

HÁ ALGUM CUSTO PARA MIM?

Não há nenhum custo para você relacionado com as visitas clínicas, exames ou testes de laboratório em conexão com o estudo.

EU (OU MEU BEBÊ) RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?

Você não receberá pagamento por estar neste estudo. É aceitável que possa receber ajuda financeira para o transporte no dia agendado para a visita do 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 ou decidir sair da pesquisa.

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 do estudo 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 os professores Victor Hugo de Melo e Jorge Andrade Pinto e a médica Ines Katerina Damasceno Cavallo, nos telefones 3248-9111 ou 3248-9822. Você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Prof. Antônio Carlos 6.627- Unidade Administrativa II - sala 2005 - fone 031 34994592.

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 mulher (legível)

 Assinatura da gestante

Data: _____

 Responsável pelo estudo

 Assinatura do responsável pelo estudo

Data _____

 Nome da testemunha

 Assinatura da testemunha

Data _____

Apêndice B: Questionário para coleta de dados

Nº do Estudo _____

IDENTIFICAÇÃO MATERNA

Nome : _____

Data do Nascimento : __/__/__ Idade: ____ (na época do parto)

Reg SAME: HC _____ MOV _____

DADOS DEMOGRÁFICOS

Etnia: 1-branca 2-negra 4-mulata 8-outros 9-não relatado

Escolaridade (em anos): _____

Estado civil: 1-solteira 2-casada 4-viúva 8-união estável 16-separada 9-não relatada

Naturalidade: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

HISTÓRIA DO PRÉ-NATAL

G____ Pn____ Pc____ A__

Número de filhos vivos: ____ Número de filhos infectados: ____

Partos (s) anteriores: ≥ 37 sem: ____ 21 a 36sem: ____ ≤ 20 sem: ____

Número de consultas de pré-natal: ____

IG de início do pré-natal: ____ semanas Data: __/__/__

IG de início do pré-natal no PNAR: ____ semanas Data: __/__/__

DUM: __/__/__ 1º US: __/__/__ → IG: ____ semanas

CR = US__ 1- sim 0-não

Intercorrências na gravidez:

0- nenhuma 1-pielonefrite 2- placenta prévia 4-DPP 8- pré- eclampsia

16-HAC 32-DM 64-oligodrâmnio 128-ITU 256 – vulvovaginites

512 - outras Quais: _____

Infecções concomitantes:

0- Nenhuma 1- hepatite B 2-toxoplasmose 4-sífilis 8- hepatite C
 16-outros Quais? _____

Infecções oportunistas na gestação 1-sim 0-não Quais? _____

Uso de drogas: _____

0-nenhuma 1-tabagismo 2-álcool 4- *crack* 8-maconha 16-cocaína 32-cola
 64-outras _____

EXAMES MATERNOS

Data→					
CD4 abs					
CD4 %					
CD8 abs					
CD8 %					
Data→					
CD4 abs					
CD4 %					
CD8 abs					
CD8 %					

Data→					
CV					
Log CV					
Data→					
CV					
Log CV					

--	--	--	--	--	--

TERAPIA ANTI-RETROVIRAL MATERNA

Uso de TARV na gestação: ____ 1- sim 0-não

Se sim, TARV: ____ 1- profilático 2-terapêutico

Uso de TARV no puerpério: ____ 1- sim 0-não

	Gestação e Puerpério			Prévio		
	Sim/não	Data início	Data fim	Sim/não	Data início	Data fim
AZT						
3TC						
D4T						
ddI						
AZT/3TC						
TDF						
NVP						
EFV						
NFV						
LPV/r						
Outros _____						
Outros _____						

Esquema utilizado na gestação: ____

1-monoterapia com AZT

2- 2 ITRNs + 1 IP

4- 2 ITRNs + 1 ITRNNs

8- 2 ITRNs + 2 IP

16-outros _____

0-nenhuma terapia

HISTÓRIA DA INFEÇÃO PELO HIV

Data do diagnóstico: __/__/__

Momento do diagnóstico: ___ 1- gestação atual 2-gestação anterior 4- fora da gestação

Forma de contágio: ___

1-contato com parceiro positivo 2- usuária de droga endovenosa
4-transfusão sanguínea 8-não sabe 16-outros

Status parceiro atual: ___ 1- infectado 2-negativo 9- desconhecido

Classificação CDC93: _____

HISTÓRIA DO PARTO

Trabalho de parto: 1-sim 0-não Tempo: ___(em horas)
Se sim, tipo de TP: ___ 1-induzido 2-espontâneo

Rotura de membranas: 1-sim 0-não Tempo: ___(em horas)

Via de parto: 1-vaginal 2-vaginal com fórceps
 3-cesariana eletiva 4-cesariana durante trabalho de parto

Indicação de cesariana: _____
1- iterativa 2- CV > 1.000 4- DCP 8-pélvico
16- prematuridade 32- rotura prematura de membranas 64- outras _____

AZT venoso: Ataque: 1 sim 0 não se não, por que: _____
 Manutenção 1 sim 0 não se não, por que: _____

Intercorrências durante a hospitalização: ___ 1 sim 0 não

Se sim, quais? _____

Data de admissão hospitalar: __/__/____ Data da alta: __/__/____

Decesso: ___ 1-sim 0-não. Se sim, causa: _____

Nativo: ___ 1-sim 0-não

Neomorto: ___ 1-sim 0-não

Puerpério Imediato (até 10º dia pós-parto):

Data da avaliação: ___/___/___

Uso de ARV: ___ 1- sim 0-não

Outros medicamentos (exceto sintomáticos): ___ 1- sim 0-não

Quais? _____

Morbidade pós-parto: ___ 1- sim 0-não

1- Febre 2- endometrite 4- ITU 8- infecção ferida 16- sangramento aumentado

32- outros: _____

Inibição lactação : 0- não 1-enfaixamento 2- gelo 4- medicação

Pós-parto (6ª à 12ª semana pós-parto):

Data da avaliação: ___/___/___

Uso de ARV: ___ 1- sim 0-não

Outros medicamentos (exceto sintomáticos): ___ 1- sim 0-não

Quais? _____

Inibição lactação: 0- não 1-enfaixamento 2- gelo 4- medicação

Contraceção: 0- não 1- ACO 2- Injetável mensal 4- Injetável trimestral
8- STB 16- Vasectomia 32- Outros _____

Intercorrência clínica nova? 1- sim 0-não Qual: _____

Pós-parto (6º mês pós-parto):

Data da avaliação: ___/___/___

Uso de ARV: ___ 1- sim 0-não

Outros medicamentos (exceto sintomáticos): ___ 1- sim 0-não

Quais? _____

Inibição lactação : 0- não 1-enfaixamento 2- gelo 4- medicação

Contraceção: 0- não 1- ACO 2- Injetável mensal 4- Injetável trimestral
8- STB 16- Vasectomia 32- Outros _____

Intercorrência clínica nova? 1- sim 0-não Qual: _____

Apêndice C: Classificação dos ARVs disponíveis no Brasil

1- Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs):

Zidovudina (AZT ou ZDV), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), didanosina (ddI), abacavir (ABC), tenofovir (TDF),

2- Inibidores da transcriptase reversa não-análogos nucleosídeos (ITRNNs):

Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV)

3- Inibidores de protease (IP):

Nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir/ritonavir (LPV/r), atazanavir (ATV)

4- Inibidores de fusão:

Enfuvirtida (ENF ou T20)

Anexo A: Carta de Aprovação COEP

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

Parecer nº. ETIC 238/07

**Interessado(a): Prof. Vitor Hugo de Melo
Depto. Ginecologia e Obstetria
Faculdade de Medicina -UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 29 de junho de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Estudo longitudinal das alterações virológicas e imunológicas de mulheres infectadas pelo HIV durante a gravidez, parto e puerpério"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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
Coordenadora do COEP-UFMG