


10 143

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and flourishes, positioned to the right of the department name.

REDUÇÃO DA TRANSMISSÃO MATERNO-FETAL

DO HIV COM O USO DO AZT

(REVISÃO DA LITERATURA)

ALEXANDRA CHRISTMANN

FLORIANÓPOLIS, NOVEMBRO 1996.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA

REDUÇÃO DA TRANSMISSÃO MATERNO-FETAL

DO HIV COM USO DO AZT

(REVISÃO DA LITERATURA)

**Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de
Tocoginecologia do Curso de
Graduação em Medicina do
Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa
Catarina.**

Orientador: Dr. Edison Fedrizzi

Florianópolis, novembro 1996.

“Estrangeiros e peregrinos nesta terra”(Hb 11, 13), percorramos cada dia um trecho do caminho, procurando redimir o tempo precioso que passa. É no presente, no dia-a-dia, que construímos o reino, que já está entre nós, mas ainda não totalmente (cf. Lc 17,21). O Senhor que “dá resposta”, nos ajuda a realizar a obra das suas mãos.

À minha família, pelo apoio nos acertos e desacertos.

A Rodrigo, que enriqueceu este trabalho com sugestões preciosas,
por compartilhar do meu caminho.

AGRADECIMENTO

Ao Dr. Edson Fedrizzi, professor e amigo.

A Anelise e Sandro Beltrame, amigos incansáveis.

SUMÁRIO

FOLHA DE ROSTO	1
DEDICATÓRIA	3
AGRADECIMENTO	4
SUMÁRIO	5
RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUÇÃO.....	8
EPIDEMIOLOGIA	11
A INFECCÃO MATERNA E A INFECCÃO FETAL	14
A TRANSMISSÃO VERTICAL.....	16
O AZT	20
AZT X TRANSMISSÃO VERTICAL.....	23
CONCLUSÃO	27
ANEXOS.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
BIBLIOGRAFIA	43

RESUMO

Quinze anos após a descrição do primeiro caso de SIDA, a infecção pelo HIV surge como uma pandemia global. Estima-se que 24 milhões de adultos e 1,5 milhões de crianças estão infectadas atualmente. Aproximadamente metade dos adultos infectados são mulheres em idade reprodutiva, e a taxa de transmissão materno-fetal do HIV varia entre 13% a 52%. A transmissão perinatal pode ocorrer no útero, durante o trabalho de parto e parto e pós-natal. A transmissão é um evento multifatorial, com maior risco associado essencialmente com alta concentração plasmática do HIV na gestante e com eventos intra-parto. Recentemente, um regime que consiste na administração da zidovudina no período ante-parto e intra-parto para a mãe e para a criança durante as primeiras seis semanas reduz o risco de transmissão materno-fetal do HIV, em aproximadamente dois terços.

ABSTRACT

More than 15 years after the first case of AIDS was recognised, HIV infection has risen to the level of a global pandemic. An actual estimated 24 million adults and 1.5 million children have already been infected. Nearly half of all HIV-infected adults are women childbearing age, and the rate of mother-to-child transmission of HIV varies from 13% to 52%. The perinatal transmission may occur in utero, during delivery, or postnatally. The transmission is multifactorial, with increased risk associated essentially with the high pregnant woman's plasma HIV concentration and intrapartum events. Recently, a regimen consisting of zidovudine given ante partum and intra partum to the mother and to the newborn for six weeks reduced the risk of maternal-infant HIV transmission by approximately two thirds.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - SIDA (Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS) é definida como a manifestação final e mais grave da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, caracterizada pela presença de doenças associadas à imunodeficiência celular⁹. No entanto, o termo SIDA é usado como sinônimo de um amplo espectro de doenças que inclui casos soropositivos assintomáticos à SIDA “franca”, definida acima.

Quinze anos após a descrição do primeiro caso (1981 em Los Angeles - EUA), a SIDA é considerada a pandemia de maior impacto em curso atualmente¹, com cerca de 1.322.190 casos acumulados mundialmente, registrados pela Organização Mundial de Saúde no período de 1986 à julho de 1996¹³. No entanto, considerando fatores como o não diagnóstico e não notificação dos casos, calcula-se cerca de 6 milhões de casos acumulados, com 5 milhões de mortes. Estima-se que cerca de 24 milhões de adultos e 1,5 milhões de crianças estão infectadas atualmente e cerca de 10.000 casos de novas infecções ocorrem por dia¹⁹.

Em 1982, quando o CDC - “Centers for Disease Control and Prevention”, registrava menos de 100 casos de SIDA em mulheres, a transmissão peri-natal foi descrita na literatura pela primeira vez. No ano seguinte o número de casos dobrou. Em 1985, mais de 1000 casos em mulheres eram conhecidos e, neste ano, descreveu-se a transmissão pelo leite materno⁹. Se no início havia predomínio da infecção em homossexuais e bissexuais masculinos, com o avançar da epidemia observou-se aumento progressivo entre usuários de drogas endovenosas e por transmissão heterossexual, determinando aumento do número de mulheres infectadas e redução progressiva na proporção de homens e mulheres acometidos¹, atualmente estimada em torno de 2/1 no mundo.

Tal incremento evidente da incidência da infecção em mulheres em idade reprodutiva (80% das mulheres infectadas encontram-se em idade reprodutiva)⁸, traduz preocupação crescente e fundamentada quanto à transmissão materno infantil do vírus e à infecção pediátrica, que permanece como doença fatal a despeito de tratamento, e cuja prevenção tem indubitável importância.

Estratégias para reduzir a transmissão peri-natal incluem a prevenção da infecção na mulher e o uso de métodos contraceptivos efetivos. A realização de teste rotineiro anti HIV no início do pré-natal, mesmo em mulheres sem fator de risco evidente, repetido durante o terceiro trimestre para detectar soroconversão, triando efetivamente gestantes positivas, é ponto inquestionável^{15,20}. Todo resultado soropositivo deve ser confirmado. Adequada assistência multidisciplinar à gestante infectada, oferecendo maior número de consultas pré-natal e testes de screening (por exemplo, identificação de outras doenças sexualmente transmissíveis concomitantes) tem relevante importância²⁰. Não há dúvida quanto aos investimentos nesta área serem exequíveis e oferecerem relação custo benefício lucrativa e gratificante^{11, 13, 20}. Outros cuidados incluem a desinfecção do canal vaginal; a não exposição do feto ao sangue materno (evitar o uso de eletrodos em couro cabeludo para monitorização fetal e amostragem do sangue fetal) e abstenção do aleitamento materno. A instituição da cesárea já não parece ter um efeito protetor como se pensava⁹.

A estes, acrescenta-se o uso de drogas anti retrovirais, especificamente a Zidovudina - AZT, que administrado à gestante em período pré-natal, durante o trabalho parto e parto e ao RN, demonstra a redução significativa de 2/3 na transmissão vertical, descrita em varias publicações científicas recentes.

Há muito não existe dúvida quanto aos benefícios clínicos obtidos com o tratamento anti retroviral monoterápico em pacientes infectados que desenvolveram a doença. Atualmente, resultados preliminares de vários estudos em andamento mostram que o uso de combinações de drogas inibidores da transcriptase reversa (AZT, ddI, ddC, ZTC) com um inibidor da protease (indinavir, ritonavir), abrem a expectativa de controle absoluto da infecção. Tal associação de drogas ainda não foi estudada na gestação, mas o expressivo sucesso da monoterapia com AZT diminuindo significativamente a transmissão vertical representa inegável avanço quanto a uma das maiores preocupações da comunidade médica: a transmissão da infecção HIV materno-fetal.

Este trabalho , através de revisão da literatura recente, se propõe a descrever sucintamente a epidemiologia , a transmissão vertical e a infecção fetal pelo HIV e demonstrar objetivamente a eficácia e seguridade do AZT na prevenção da transmissão materno-fetal do vírus da imunodeficiência humana.

EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos demonstram que a transmissão do HIV da mãe para o filho, principal forma de infecção pediátrica, ocorre aproximadamente entre 13-52% das crianças nascidas de mulheres infectadas¹⁹.

Diversos autores relatam que os maiores índices de transmissão vertical estão nos países em desenvolvimento. Estima-se que a taxa de transmissão é de 15-20% na Europa, 15-25% nos EUA e 25-35% na África. Aproximadamente 3/4 dos 1,5 milhões de casos de crianças infectadas no mundo estão situados no Sub-Saara da África e em áreas em desenvolvimento no continente americano. Vários fatores determinam esta diferença: maior gravidade da infecção materna, outras doenças maternas concomitantes e maior frequência de amamentação¹. Alguns autores relacionam esta diferença de percentual com diferenças de viremia de acordo com a origem geográfica do vírus¹⁸ e seguimento mais prolongado dos recém nascidos¹.

Apesar de os mecanismos de transmissão do vírus por via sexual, perinatal e parenteral, serem os mesmos em todo o mundo, nota-se que diferentes formas de transmissão exercem interferências variáveis em áreas geográficas diferente¹. No entanto, a transmissão sexual (homossexual, bissexual e heterossexual) é a principal via de transmissão, sendo responsável por mais de 75% dos casos de infecção no mundo. Em países desenvolvidos acredita-se que a incidência anual da infecção HIV atingiu pico máximo nos anos 80¹, mas durante os últimos cinco anos, a transmissão heterossexual continua a aumentar. No Sub-Saara Africano e na América Latina, incluindo o Caribe, a incidência da infecção continua a crescer. Na Ásia considera-se a epidemia em fase expansiva. O anexo I ilustra a incidência dos casos de SIDA no mundo nas duas últimas décadas. Nas regiões em desenvolvimento, a principal via de transmissão é o contato

heterossexual¹. A Organização Mundial de Saúde divulgou a percentagem de casos notificados que apresentavam como fator de risco conhecido a transmissão homo e bissexual de 45% e heterossexual de 20% no Brasil em 1996. No entanto, alguns autores acreditam em um percentual de 26% de transmissão heterossexual já em 1994¹⁹. A associação da SIDA com outras doenças sexualmente transmissíveis, principalmente gonorréia e sífilis, em mulheres soropositivas, reforça a transmissão através do contato heterossexual^{1, 19}.

O incremento da transmissão heterossexual acarreta aumento no número de casos de infecção HIV no sexo feminino. A percentagem de mulheres entre os adultos infectados no mundo era de 25% em 1990 progredindo para 45% em 1995 - cerca de 9 milhões de mulheres infectadas em idade reprodutiva¹⁹, determinando aumento da exposição peri-natal ao vírus e conseqüente aumento de casos de infecção pediátrica. No Brasil, em 1984, a razão entre homens e mulheres acometidos era de 110/1, reduzindo progressivamente para 4/1 em 1993¹ e aproximadamente 3/1 em 1995¹³. O número de casos acumulados de SIDA no Brasil está representado no anexo II. A distribuição dos casos de SIDA segundo idade e sexo no Brasil no ano de 1996 está representada no anexo III.

A infecção pelo HIV transmitida através do uso de drogas intra venosas também apresenta ascensão importante no panorama mundial e no Brasil. Em 1996, a OMS divulgou taxa de 27% dos casos HIV que tinham como fator de risco o uso de droga endovenosa no Brasil. No entanto, tem-se registrado uma percentagem variável em torno de 20-60%¹⁹. O anexo IV demonstra a distribuição percentual dos casos de SIDA segundo a categoria de exposição ao fator de risco no Brasil.

Em 1994, o Ministério da Saúde descreveu em um estudo a distribuição geográfica da infecção pelo HIV no Brasil; através de um levantamento da soroprevalência da infecção em amostras anônimas de quarenta clínicas de doenças sexualmente transmissíveis e clínicas de pré-natal e maternidades distribuídas no território brasileiro (anexo V). Os resultados refletem a concentração dos casos de doença na região sudeste, principalmente no estado de São Paulo, considerando a alta prevalência na capital do estado. Merece registro especial a elevada prevalência de 2,16% detectada em mulheres gestantes em Itajaí, cidade portuária de Santa Catarina, que apresenta um coeficiente de incidência entre 1980 e 1995 de 307,5 casos por 100.000 habitantes, inferior somente à cidade de Santos, São Paulo, cujo coeficiente é

de 379,5 casos por 100.000 habitantes, segundo o Ministério de Saúde, 1995. Estes resultados ressaltam que a transmissão heterossexual e através do uso de drogas injetáveis são fatores importantes para o recente aumento de casos de SIDA em mulheres e, conseqüentemente casos pediátricos, visto que ambas são cidades portuárias e apresentam maior predomínio de transmissão do vírus por estas vias¹.

Em julho de 1996 a OMS registrou o total 1.322.190 casos notificados de SIDA acumulados desde 1986 no mundo, 690.042 casos no Continente Americano. Destes, 11.908 eram casos pediátricos (menores de 15 anos de idade), um número expressivo, principalmente diante da não notificação e não diagnóstico. No Brasil são 79.908 casos acumulados notificados de SIDA, 2.447 casos pediátricos - 3,1% dos casos totais, com 1.804 casos diagnosticados em período peri-natal - 73,7% do total dos casos de infecções pediátricas¹³.

A INFECCÃO MATERNA E A INFECCÃO FETAL PELO HIV

A evolução da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana na mulher é análoga a do homem. No entanto, a infecção na gestante apresenta algumas particularidades.

Alguns autores descrevem a gestação normal como um estado de “imunossupressão fisiológica”, com diminuição de células T CD4+ quatro semanas após o início de gravidez e inversão da relação CD4+/CD8+. Consideram a possibilidade de que as alterações do sistema imunológico próprias da gravidez aceleram a diminuição das células CD4+, o que associado às alterações determinadas pelo HIV, levam à uma evolução mais rápida da SIDA e às doenças oportunistas associadas à imunossupressão. Sugere-se que a curto prazo a gravidez não acelera o curso da infecção em mulheres assintomáticas. No entanto, a noção de que a gestação agravaria o curso da infecção em mulheres em estágio avançado da doença é repetidamente comentada na literatura. A queda das células CD4+ pela própria gravidez e por ação do vírus é mais notável no terceiro trimestre, quando aumenta o risco de desenvolvimento de doenças relacionadas à imunossupressão. Considera-se que as mulheres em estado imunossupressivo mais avançado transmitem o vírus mais facilmente ao feto^{10,16}.

Estudos conduzidos na cidade de Nova York - EUA, relatam que mulheres HIV positivas engravidam em índices similares às aquelas não infectadas e revelam 50% ou mais de aceitação da gravidez. Este índice elevado se relaciona com a não informação, por parte da gestante, dos fatores de risco da infecção para si própria e para o feto. No entanto, mesmo o conhecimento destes riscos não significativamente altera o número de gestantes que não optam pelo término da gestação¹⁰. Vários determinantes pessoais, como por exemplo conceitos éticos e religiosos, também

contribuem para elevar este percentual, que no Brasil é ainda mais elevado devido ao aspecto forense da ilegalidade do aborto.

O período de incubação do vírus na criança varia de um mês a sete anos. Crianças com infecção HIV adquirida congenitamente tornam-se sintomáticas dentro dos dois primeiros anos de vida, grande maioria no primeiro ano, e rapidamente vão a óbito por infecções oportunistas ou bacterianas¹⁰.

Em 1986 descreveu-se características dismórficas similares em crianças com SIDA ou Complexo Relacionado com AIDS - ACR, sugerindo infecção fetal pelo vírus. Segundo o estudo, a expressão da embriopatia pelo HIV é variável e o estigma da criança afetada pode ser mais severo ou não, sendo o óbito mais precoce nos casos mais severos. Os maiores marcadores desta embriopatia são o retardo de crescimento, microcefalia e disformia crânio-facial, nomeada "Síndrome da AIDS Fetal" -SAF, ilustrada no anexo VI. A literatura apresenta ainda outros estudos que descrevem semelhantes anormalidades fetais. Alguns autores fazem referência apenas ao crescimento insuficiente e à microcefalia. Os pacientes classificados com SAF severa exibem sintomas de disfunção imune numa idade precoce, na SAF moderada os sintomas se desenvolvem mais tardiamente, a maioria durante o segundo semestre de vida, e aqueles com SAF suave começam a adoecer após um ano de vida¹⁰.

Autores correlacionam o estágio da doença materna e a provável idade gestacional da transmissão com as alterações fetais. O uso de álcool e outras drogas e associação com outras infecções dificultam distinguir a contribuição da infecção HIV na gênese das mal formações descritas acima¹⁰.

Embora a embriopatia causada pela infecção do HIV ainda seja questão controversa na literatura, a transmissão vertical e o sombrio prognóstico das crianças infectadas são inquestionáveis.

A TRANSMISSÃO VERTICAL

A transmissão materno fetal do vírus pode ocorrer de três formas: no útero, através da passagem do vírus pela placenta; durante o trabalho de parto e parto, através de exposição ao sangue ou secreção vaginal contaminados; e após o parto, através do aleitamento materno.

Evidências quanto a transmissão intra uterina no início e tardiamente na gestação e durante o trabalho de parto e parto são ricamente documentadas na literatura. O vírus HIV foi detectado em tecido fetal no primeiro trimestre de gestação¹⁸, e isolado em fetos abortados no segundo trimestre e no líquido amniótico de uma gestante com 36 semanas de idade gestacional⁹. Mesmo com evidências de que a infecção pode ocorrer no início da gestação, a maioria dos autores afirma que a transmissão vertical é mais freqüente nas fases finais da gestação. Alguns estudos relatam que 50-70% da transmissão vertical ocorre tardiamente no útero ou intra parto⁴. Acredita-se que 65% das crianças portadoras do vírus foram infectadas durante as seis semanas finais da gestação ou durante o parto¹⁸.

O mecanismo de infecção fetal por via transplacentária pode ocorrer com o vírus livre ou mais comumente ligado ao linfócito ou monócito, infectando diretamente a camada de sincitiotrofoblasto, ultrapassando o trofoblasto e infectando os macrófagos placentários (Hofbauer cells), ocorrendo a transmissão de célula para célula e atingindo a circulação fetal^{10,18}, ou passando completamente através da placenta, levando a um verdadeiro “derrame” de vírus na cavidade amniótica e conseqüentemente à infecção fetal¹⁸, como ilustra o anexoVII.

Evidências recentes sugerem que a deficiência de vitamina A em mães HIV positivas se relaciona com maior transmissão vertical, devido provavelmente ao fato de ocorrerem mais casos de inflamação na placenta neste grupo, propiciando a infecção

transmissíveis (gonorréia, infecção por Chlamydia trachomatis e sífilis)¹⁶ e coriamnionite⁴. Outros fatores como o tabagismo e o uso de cocaína e outras drogas ilícitas pelas mães, que propiciam áreas de infarto planetário, também determinam maior índice de transmissão materno fetal do HIV^{14, 22}.

Estudos revelam um risco 9.4 vezes maior de incidência de infecção nas crianças cujas mães eram sintomáticas antes do parto, em relação as mulheres assintomáticas por ocasião do mesmo. No entanto, ausência de sintomas maternos não é fator protetor contra a infecção fetal e do recém nato¹⁰. O risco de transmissão varia conforme a gravidade da doença materna, e aumenta com a contagem absoluta de células CD4 positivas menor que 29% ou menor que $0.60 \times 10^9/L$ (abaixo de $400/mm^3$), contagem de células CD8 positivas maior ou igual a $1.80 \times 10^9/L$ ¹⁶, presença de antígeno p24 no plasma materno e cópias de RNA viral e conforme a viremia da cepa viral⁴, bem como a carga viral plasmática. A interrelação entre os indicadores de imunodepressão, contagem de células CD4 e de células CD8 positivas, e a transmissão ainda é questionada¹⁶.

Publicações recentes relatam a presença de Imuno Complexos Dissociados do antígeno p24 no plasma de 63% das mães transmissoras comparado com 10% das mães não transmissoras por ocasião do parto ou perto deste⁴. Em mulheres que não apresentam antigenemia p24, alterações na contagem linfocitária ou placentite, a transmissão ocorre na porcentagem de 7% e as que apresentam estas alterações estão sujeitas a um risco de até 71%¹⁶.

Uma publicação em 1995 determinou, com base em análises estatísticas, o nível de concentração plasmática de 100.000 cópias de RNA viral como “linear” de risco de transmissão materno fetal do vírus. Mulheres com uma carga viral acima deste linear teriam aproximadamente 75% de probabilidade de transmitir a infecção comparado com 3% de risco quando o nível era abaixo deste linear²¹. Resultados de outro estudo prospectivo conduzido nos EUA publicado em 1996 também sugere que a carga viral é um importante fator associado a transmissão peri-natal, e demonstrou que a transmissão da infecção é mais comum em mulheres com nível plasmático de RNA HIV-I acima de 50.000 cópias/ml e que um efeito protetor máximo contra a infecção transplacentária ocorre com menos de 20.000 cópias. Dados indicam que o nível plasmático do RNA HIV-I determinado quantitativamente no parto é melhor indicativo do risco de transmissão que o nível de antígeno p24 e contagem de células CD4 positivas, quer

isolados ou em conjunto. No entanto, devido a natureza multifatorial da transmissão vertical, exceções quanto a transmissão e o nível de cópias RNA HIV-I podem ocorrer, devido as variáveis já apresentadas e a fatores obstétricos relacionados com o parto⁷. Neste estudo, mulheres que transmitiram o vírus “in utero” tinham maior carga viral do que aquelas que transmitiram durante o trabalho de parto e parto, estas últimas com nível RNA HIV-I significativamente alto comparado com mães não transmissoras durante trabalho de parto e parto. Das mulheres com transmissão intra parto 50% tinham menos que 50.000 cópias/ml de RNA HIV-I. No entanto, 75% das mulheres com transmissão intra parto, incluindo as com baixo RNA HIV-I apresentaram longo período de rotura prematura de membranas ovulares. Achados que sugerem que fatores obstétricos como a larga exposição da criança ao sangue e/ou secreção cérvico vaginal durante trabalho de parto e parto podem acarretar transmissão mesmo em mulheres com baixo nível de HIV-I⁷.

Outro estudo prospectivo, também publicado em 1996, avaliou o tempo de rotura de membranas ovulares e a transmissão vertical do vírus. Após análise das condições do parto e estado imunológico e virológico da mãe, concluiu que a rotura prematura de membranas por mais de 4 horas acarreta em risco 25% maior de transmissão vertical quando comparado com 14% em mulheres com tempo igual ou menor a quatro horas. Neste estudo demonstrou-se que o tempo de rotura de membranas e outros fatores associados a transmissão, como por exemplo, a contagem de linfócitos CD4 positivos menor que 29%, eram fatores de risco independentes para a transmissão. O parto por via vaginal não se relacionou com aumento de transmissão após correção pelo tempo de rotura de membranas. Os achados do trabalho sugerem que a duração do tempo de exposição é mais importante que a natureza do fluido materno (sangue ou secreção do canal vaginal)¹⁴. A rotura prematura de membranas parece proporcionar a infecção ascendente através da invasão da cavidade amniótica pelo HIV e facilita a infecção transplacentária⁷.

A transmissão durante o parto pode ocorrer devido a mistura entre o sangue materno e fetal durante as metrossístoles¹⁸, e contaminação através das mucosas com a deglutição ou aspiração de sangue ou secreção cérvico vaginal infectados durante a passagem fetal pelo canal de nascimento¹⁸. A exposição ao sangue e secreção vaginal através do uso de eletrodos no couro cabeludo e amostragem de sangue fetal utilizados na monitorização do feto e outros métodos invasivos oferecem maior risco de infecção¹⁰.

O contato de sangue materno com o fetal através de eventos obstétricos como hemorragia uterina durante o trabalho de parto, placenta prévia ou descolamento prematuro da placenta, episiotomia e rotura perineal ou ferimentos na pele da criança, apresentaram índice de infecção de 31% comparado com 5% quando sem contato⁴.

Apesar de alguns autores sugerirem efeito protetor quanto a transmissão através da cesariana⁴, a operação está restrita à indicação obstétrica.

A transmissão pós natal se dá através da amamentação com o leite materno. Em nenhum dos casos relatados a mãe apresentava mastite ou fissura ou sangramento mamilar. O HIV está presente em altos títulos nas células livres e na porção líquida do leite materno e na fração celular do colostro¹⁰. Existem evidências da infecção fetal através da mucosa do trato gastro intestinal. No entanto, considerando que o leite materno protege o recém nato de muitos agentes patógenos e é a melhor fonte de nutrição, a sua contra indicação absoluta é questionada por diversos autores em áreas geográficas onde a mortalidade infantil apresenta números muito expressivos quanto à desnutrição e desidratação infantil.

Compreender quando a transmissão vertical ocorre e os fatores a ela associados é de suma importância para definir estratégias quanto a prevenção da infecção.

AZT

O vírus da Imunodeficiência Humana, isolado pela primeira vez simultaneamente na França e Estados Unidos em 1983⁹, é um lentivírus pertencente à família dos retrovírus, sua estrutura compreende o core, que contém material genético constituído por RNA, envolto pelo envelope. Sua estrutura está ilustrada no anexo VIII e descrita no anexo IX. A infecção celular se dá através da ligação da glicoproteína do envelope gp120 à proteína CD4 da célula alvo e a fusão do vírus com a membrana celular, com a endocitose, promovendo a entrada do core viral, constituído pela proteína p24 que envolve o genoma e enzimas virais. No citoplasma da célula hospedeira o RNA viral é catalizado pela transcriptase reversa viral, produzindo um DNA dupla hélice circular (transcrição) que migra para o núcleo e se integra ao cromossoma celular. Utilizando os mecanismos de transcrição da célula, o DNA produz o RNA mensageiro que migra para o ribossoma no citoplasma e desencadeia a produção de proteínas virais (tradução ou translação) para a montagem de um novo vírus e exocitose. Os regimes terapêuticos usados no combate à infecção pelo HIV são baseados no entendimento do ciclo celular do vírus¹. O anexo X traz o ciclo celular do HIV e o anexo XI o local de ação das drogas anti-retrovirais.

O AZT, 3'-azido-3'-desoxitimidina, foi a primeira droga aprovada para o tratamento da SIDA e é uma das drogas utilizadas com melhores resultados até o momento. Pertencente ao grupo dos análogos de nucleosídeos, sua estrutura é similar à estrutura da timidina, seu mecanismo de ação é através da inibição da enzima viral transcriptase reversa, colocando-se como "falsos nucleosídeos" na transcrição da molécula de DNA complementar pela transcriptase reversa. Quando ocupam o lugar de um verdadeiro nucleosídeo na formação da molécula do DNA viral, impedem que um novo nucleosídeo se ligue, interrompendo o processo. Portanto, tem a característica de

diminuindo a carga viral e levando ao decréscimo do nível plasmático de RNA viral e proteínas virais (antígeno p24), incremento do número de células CD4 positivas, retardando a evolução da infecção e aumentando o período livre de doenças oportunistas, melhorando a sintomatologia e prolongando a sobrevivência dos pacientes.

A Zidovudina encontra-se comercialmente disponível na apresentação de cápsulas e suspensão oral. No Brasil é comercializada com o nome de Retrovir - cápsulas com 100 mg (R\$ 0,87) e 250 mg (R\$ 2,17), suspensão com 100 mg/ml (R\$ 30,45); Virustat - cápsulas com 100 mg (R\$ 2,18); Ziduvudina - cápsulas com 100 mg (R\$2,86), suspensão com 10 mg/ml (R\$ 151,10)². A droga apresenta boa absorção por via oral. A infusão endovenosa é descrita em casos com indicação específica. A biodisponibilidade é de 60-65%. A concentração máxima no plasma é alcançada após 30-90 minutos. Sua meia vida plasmática é de uma hora, mas a meia vida intracelular é de torno de 3 a 4 horas. A droga é metabolizada no fígado e o clearance renal depende da filtração glomerular e secreção tubular. A concentração no líquido céfalo-raquidiano varia amplamente, mas a média é de aproximadamente 53% da concentração do plasma nos adultos e de 24 % nas crianças. A concentração no sêmen é maior que a do plasma, com ampla variação. A concentração no sangue do neonato é discretamente maior que a do líquido amniótico, esta última similar à do plasma materno. Interações medicamentosas são descritas na literatura. O uso concomitante do AZT com o prodencide aumenta o risco da toxicidade de medula óssea; com o acetaminofem aumenta a frequência de neutropenia; a dapasona está associada com anemia severa; a fenitoina pode ter seu nível sérico aumentado, com o aciclovir existe o risco de neurotoxicidade com letargia e confusão mental². Alguns estudos relatam a potencialização do efeito antiretro-viral com o aciclovir. Drogas nefrotóxicas podem aumentar o risco de toxicidade hematológica. Há sinergismo ou somação de efeitos com outros anti-retrovirais, com exceção da stavudina (d4T - Inibidor da transcriptase reversa), que exhibe antagonismo *in vitro* com a zidovudina².

Seus efeitos colaterais são dependentes da dose, do uso prolongado da droga e do grau de progressão da doença e incluem distúrbios sistêmicos como náuseas e vômitos; sintomas neurológicos como cefaléia, confusão, distúrbios do sono, e manifestações epiléticas; toxicidade medular com granulocitopenia - neutropenia, macrocitose, trombocitopenia ou trombocitose e anemia. O risco está associado diretamente ao número de linfócitos CD4 e granulócitos presentes quando se inicia o

tratamento e à concentração de hemoglobina, deficiência de vitamina B12 também é fator de risco. A anemia pode ocorrer em 2 a 4 semanas de uso da droga, mas é mais comumente observada após seis semanas e associa-se à hipoplasia ou aplasia da célula eritróide e as alterações megaloblásticas da medula - macrocitose. Deve-se manter monitorização hematológica periódica. Em alguns pacientes tem sido descrito miopatia¹².

A droga está indicada para tratamento de pacientes HIV com contagem de linfócitos CD4 inferior a 500/mm³, pacientes com sintomas constitucionais ou doenças oportunistas e com deficiência imunológica avançada, isto é, contagem inferior a 200 células/mm³.

A indicação da terapia com o AZT em pacientes com linfócitos CD4 entre 200 e 500 células/mm³ assintomáticos, aumentando o período de infecção assintomático e o tempo livre de doenças oportunistas, divulgada por estudos, justificando seu uso precoce em pacientes HIV positivos ainda é controverso. Um estudo publicado em 1995 questiona a eficácia da terapia precoce da infecção comparada com a terapia quando a contagem de células CD4 positivas está abaixo de 500 células/mm³ ou paciente sintomático, quanto ao aparecimento de doenças oportunistas ou aumento da sobrevida¹. Estudos demonstraram benefícios com o AZT em pacientes com linfócitos CD4 acima de 200 células/mm³, relacionam a administração precoce da droga apenas a um retardo na progressão da infecção, sem impacto na mortalidade dos pacientes¹. Publicações afirmam ainda, que a terapia precoce denotaria também precoce resistência viral à zidovudina resultando em menor eficácia da droga quando se instala a imunodeficiência grave. Os benefícios do AZT começam a se perder quando a contagem de linfócitos encontra-se abaixo de 50 células/mm³. Nesta circunstância a decisão da terapia anti-retroviral deve ser individualizada, considerando os efeitos colaterais das drogas disponíveis¹.

A zidovudina é indiscutivelmente a droga de eleição no combate da infecção pelo HIV, como monoterapia inicial ou participando de qualquer esquema terapêutico proposto para o início do tratamento. Estudos recentes revelam que a administração do AZT à gestante infectada e ao recém nato diminui expressivamente a taxa de transmissão vertical.

AZT x TRANSMISSÃO VERTICAL

Durante a gestação, a zidovudina está indicada para tratamento da SIDA em atividade progressiva com sintomatologia e imunodeficiência importantes e para diminuir a transmissão materno-fetal da infecção pelo HIV.

A gestação não altera a farmacocinética do AZT. A meia vida plasmática e intra celular da droga é igual para a não gestante, gestante, feto e neonato. O AZT atravessa a placenta humana por difusão simples e sua concentração no líquido amniótico e sangue fetal são equivalentes à concentração no sangue materno⁶.

Estudos e relato de casos demonstram que a administração do AZT na gestação, mesmo durante as primeiras semanas, não tem sido associados com um incremento no risco de mal formações fetais, retardo de crescimento intra uterino ou prematuridade. O uso prolongado da droga durante a gestação está relacionado com casos de anemia transitória materna e fetal⁶.

O FDA (“US Food and Drug Administration”) classifica o AZT como droga do Grupo C, que inclui drogas no qual riscos deletérios à gestação não podem ser descartados; alguns estudos em animais revelam efeitos adversos no feto (teratogênico ou embriológico ou outro), e não há estudos controlados em mulheres gestantes, ou estudos em mulheres gestantes não são viabilizados. As drogas deste grupo devem ser usadas somente se o benefício potencial justifica o risco fetal.

Em 1994 foi publicado o “AIDS Clinical Trials Group Protocol 076” - ACTGP 076, um estudo multicêntrico controlado com placebo conduzido nos Estados Unidos e França que avaliou a eficácia do uso do AZT na prevenção da transmissão vertical. Este estudo analisou 409 partos e 415 recém-natos de mães HIV positivas no período de abril de 1991 a dezembro de 1993. As gestantes incluídas apresentavam

idade gestacional entre 14-34 semanas, nenhuma terapia anti-retroviral durante a gestação vigente, nenhuma outra indicação de terapia anti-retroviral além da proposta pelo estudo e contagem de linfócitos CD4 positivos maior que $200 \times 10^6/l$ no momento da admissão no estudo⁵.

Neste estudo, as gestantes foram submetidas a esquema terapêutico com 100 mg de AZT cinco vezes por dia VO, 2mg/kg EV dose de ataque no trabalho de parto e 1 mg/kg/hora durante o parto. Ao neonato foi administrado 2mg/kg VO de 6/6 horas durante seis semanas. As doses utilizadas no estudo estão associadas com significativa redução no nível do HIV circulante na mãe e com toxicidade mínima para mãe e feto. A infusão intra venosa da droga durante o trabalho de parto mantém concentração plasmática da droga em nível virustático adequado e evita a necessidade de medicação VO⁵. A dose intra parto e o esquema terapêutico administrado aos recém natos foram baseados em respectivos estudos que relatam seguridade para a mãe e neonato e eficácia da droga , uma vez que células maternas infectadas podem persistir na circulação da criança após o nascimento³.

Dados publicados relativos a 363 crianças demonstraram freqüência de transmissão no grupo placebo de 25%, significativamente maior que no grupo que recebeu AZT, de 8.3% . A descrição no ACGT 076 de redução no risco de transmissão em 67% traduz um marco no estudo da transmissão vertical. O tratamento materno com o AZT diminui a carga viral e diminui a exposição fetal ao vírus no útero, durante o trabalho se parto e parto⁵.

A avaliação das gestantes dos dois grupos (AZT e placebo) 6 meses após o parto não demonstrou que o esquema proposto altera a evolução da infecção. Efeito tóxico atribuído diretamente ao AZT - anemia - foi de intensidade média e reversível espontaneamente⁵.

Algumas crianças foram infectadas, a despeito do tratamento com o AZT no estudo, devido à transmissão após o tratamento, ineficiente supressão de replicação viral pelo AZT, não adequado seguimento do esquema terapêutico e características particulares do estágio da infecção materna, como diminuição da susceptibilidade ao AZT. Índice alto de resistência à droga é improvável considerando a relativa duração curta do tratamento materno pelo esquema proposto⁵.

A possibilidade do AZT dificultar a detecção da infecção HIV nas crianças foi considerada. Adultos com infecção estabelecida tipicamente mantém cultura

positiva mesmo com o uso do anti-retroviral, mas o efeito do AZT em culturas de indivíduos com infecção primária é desconhecido. A literatura não descreve nenhuma evidência que o AZT prejudica a detecção do vírus nas culturas⁵.

Mulheres com doença avançada e com prolongado uso do AZT podem ter uma carga viral significativamente alta e infecção por vírus resistente (principalmente quando usado por mais de 6 meses). O ACTGP 076 não avaliou gestantes com este quadro, portanto não refere que os resultados do estudo possam ser aplicados para este grupo, bem como os riscos e benefícios do uso da Zidovudina no primeiro trimestre, depois da trigésima quarta semana de gestação e exclusivamente no trabalho de parto e ao recém nato (ACTGP)⁵.

A literatura oferece vários estudos retrospectivos que não relacionam a eficácia do AZT com o nível de células CD4 positivas sugerindo que mulheres com severa depressão imunológica e risco elevado de transmitir o vírus podem se beneficiar com a droga¹⁷.

Muitas bibliografias registram resultados semelhante ao sucesso obtido pelo ACTGP0 076 com o emprego da zidovudina para diminuir a transmissão materno fetal. Em estudo realizado na Carolina do Norte, EUA, descreveu-se um percentual de transmissão vertical de 5.7% com a administração do AZT comparado com 18.9% entre as crianças que não recebiam a droga¹¹

Possivelmente, o risco de transmissão pode ser diminuído nas gestantes que não preenchem todos os critérios deste estudo, ou seja, com idade gestacional acima de 34 semanas, contagem de células CD4 maior que $200 \times 10^6/l$ e sem indicação rigorosa do tratamento da SIDA materna, este regime ainda pode ser proposto, sendo sua eficácia limitada em vista do curto período de duração da terapêutica. Semelhantemente, mulheres com estas características que se apresentam durante trabalho de parto podem se beneficiar apenas com a administração EV da droga durante o trabalho de parto e parto. Quando o AZT é administrado ao RN dentro do prazo de 24 horas de vida, pode beneficiar os neonatos que não receberam o tratamento durante período fetal. A administração da droga intra parto e ao neonato também pode ser vantajosa nos casos em que o tratamento da mãe não foi adequado por CD4 menor que $200 \times 10^6/l$ ⁶.

Em vista dos dados observados na literatura, o CDC recomenda que na terapia com AZT, sinais de toxicidade materna devem ser avaliados mensalmente,

parâmetros hematológicos e hepáticos devem ser cuidadosamente analisados. Se hemoglobina menor que 8 g/dl, neutrófilos menor que $750 \times 10^6/l$, nível de TGO ou TGP for 5 vezes maior que o valor normal, a dose deve ser reduzida ou mesmo suspenso o tratamento até que os parâmetros voltem o normal. Deve-se instituir profilaxia para Pneumocystis carini, e contagem de células CD4 positivas deve ser realizada no mínimo 1 vez a cada 3 meses. O bem estar fetal deve ser cuidadosamente avaliado com métodos não invasivos disponíveis (Ultra-Sonografia, Cardiotocografia, Perfil Biofísico Fetal, Doppler-Fluxometria). Uma análise hematológica neonatal deve ser instituída para excluir toxicidade⁶.

Incontestavelmente, para assegurar o bem estar fetal, o regime terapêutico proposto no ACTGP 076 pode ser empregado em mulheres com uso do AZT anteriormente. Durante o primeiro trimestre, período de maior risco teratogênico, a terapêutica deve ser limitada àquelas pacientes em que é absolutamente necessária, por indicação do ponto de vista da infecção materna⁶.

Em qualquer caso, de acordo com recomendações do CDC, toda a gestante infectada deve ser informada que o AZT pode diminuir o risco da transmissão do vírus para o feto e deve ser encorajada a aderir a terapêutica. No entanto, deve ser advertida que o “efeito protetor” é por curto tempo e que os efeitos a longo prazo ainda são desconhecidos, e interadas dos riscos de toxicidade fetal e materna.

CONCLUSÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida apresenta caráter expressivo no contexto da saúde pública, motivando especial preocupação quando ao crescente número de mulheres infectadas em idade reprodutiva e à transmissão materno fetal do Vírus da Imunodeficiência Humana, principal via de transmissão da infecção pediátrica. A revisão da literatura recente acerca do assunto permitiu concluir:

A SIDA nas mulheres relaciona-se principalmente à não prevenção dos fatores de risco de infecção quanto a via de transmissão sexual.

O diagnóstico precoce de mulheres infectadas está diretamente relacionado ao sucesso da prevenção da transmissão materno-fetal

A média percentual da transmissão materno fetal do HIV é de 35% quando não é adotada qualquer medida preventiva, de 25% quando medidas gerais são instituídas e de 8% quando estas são associadas ao uso do AZT.

A dose recomendada durante a gestação para diminuir o risco de transmissão vertical é de 100mg VO cinco vezes ao dia após a décima quarta semana de idade gestacional, 2mg/kg EV dose de ataque no trabalho de parto, 1 mg/kg/hora durante o parto.

O esquema profilático inclui administração de 2mg/kg VO de 6/6 horas durante as 6 semanas de vida à criança.

A gestação não altera a biodisponibilidade da Zidovudina..

As pacientes que fazem uso do AZT por indicação clínica antes da gravidez devem permanecer com a mesma dose durante a gestação.

As pacientes infectadas que não fazem uso do AZT antes da gestação devem iniciar o tratamento após a décima quarta semana de idade gestacional para diminuir os possíveis efeitos deletérios da droga.

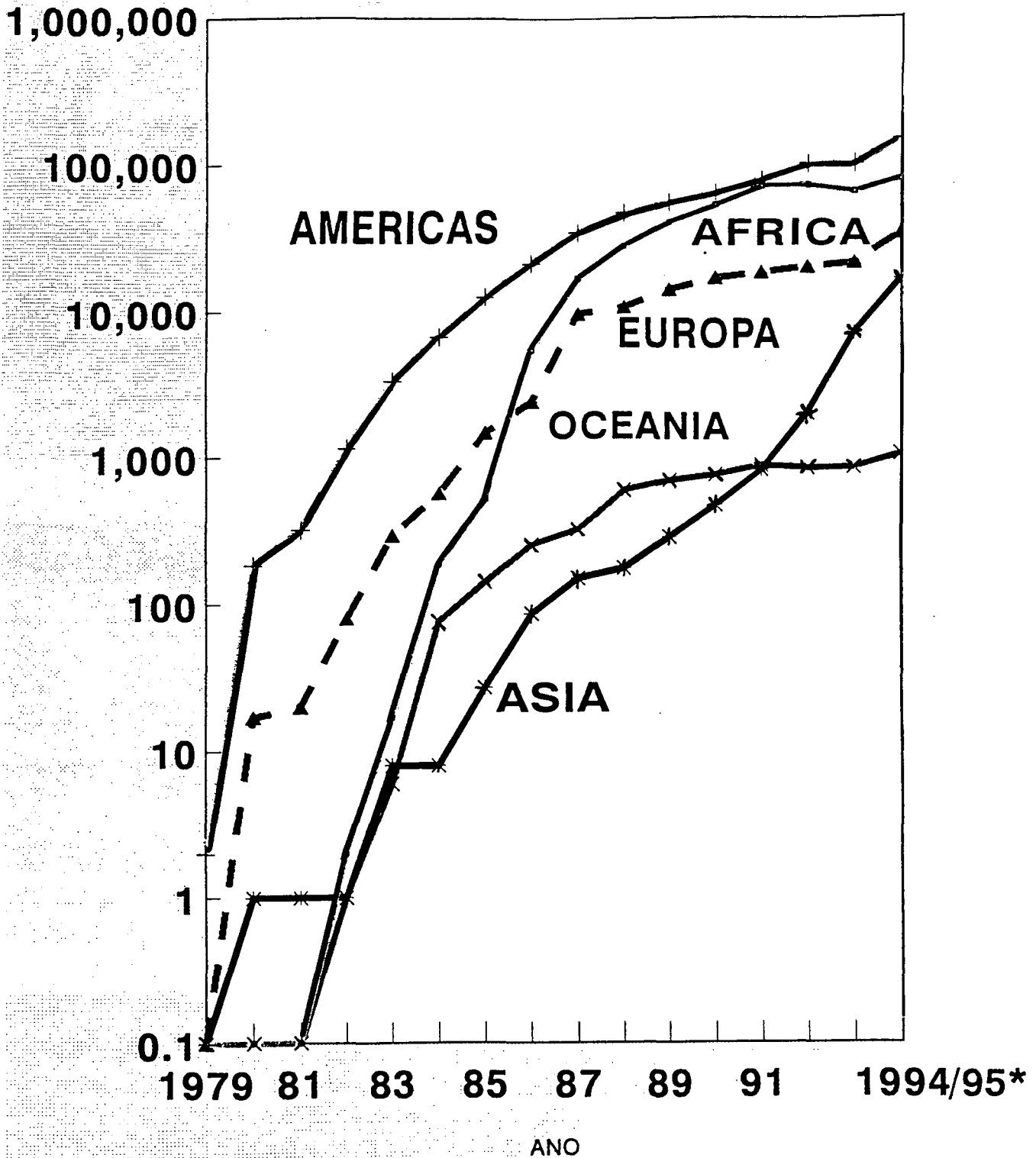
Mesmo que a gestante não tenha utilizado o AZT durante a gravidez,, a sua utilização somente no trabalho de parto também diminui os riscos de infecção fetal.

Na vigência de sinais ou sintomas de intoxicação hematológica ou hepática a dose deve ser diminuída ou mesmo suspensa.

ANEXO I

Incidência anual de casos de SIDA por região da OMS, no período de 1979-1994/95.

NUMERO DE CASOS



* A informação de 1995 está incompleta devido ao atraso na notificação.

Fonte: Informe trimestral, junho 1996, OMS, OPS.

ANEXO II

Número de casos de AIDS confirmados e acumulados segundo período de diagnóstico e local de residência (Unidade Federada e Macrorregião) - Brasil, 1955 e 1996

UF/ Macrorregião	1.995	1.996
BRASIL	9.665	442
NORTE	270	53
Rondônia	16	-
Acre	-	4
Amazonas	56	2
Roraima	5	4
Pará	170	37
Amapá	14	4
Tocantins	9	2
NORDESTE	750	118
Maranhão	124	10
Piauí	52	7
Ceará	35	-
Rio Grande do Norte	52	15
Paraíba	61	21
Pernambuco	165	31
Alagoas	25	-
Sergipe	48	14
Bahia	188	20
SUDESTE	6.570	80
Minas Gerais	604	6
Espírito Santo	132	34
Rio de Janeiro	1.104	39
São Paulo	4.730	1
SUL	1.458	96
Paraná	547	86
Santa Catarina	471	9
Rio Grande do Sul	440	1
CENTRO-OESTE	647	95
Mato Grosso do Sul	168	68
Mato Grosso	41	7
Goiás	253	7
Distrito Federal	185	13

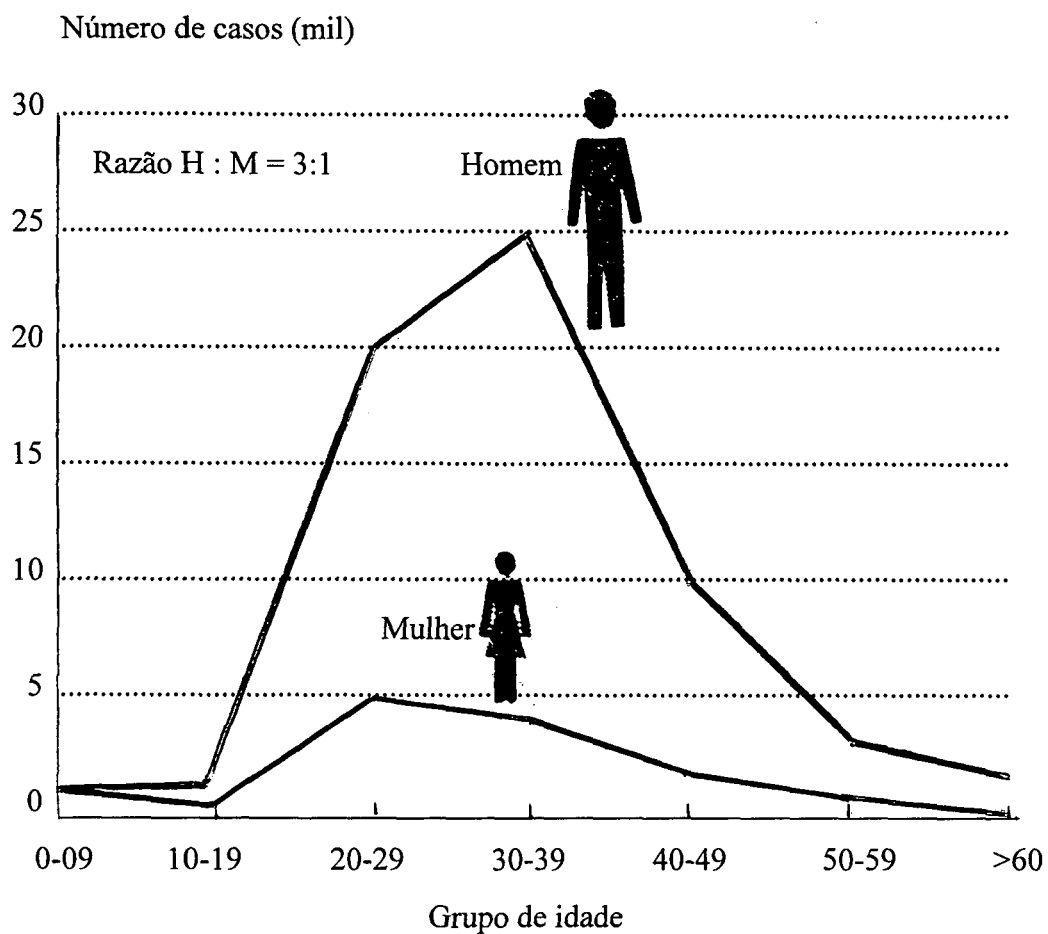
Fonte: Adaptado Boletim Epidemiológico - Julho/96

Ministério da Saúde - Fundação Nacional de Saúde - Centro Nacional de Epidemiologia

ANEXO III

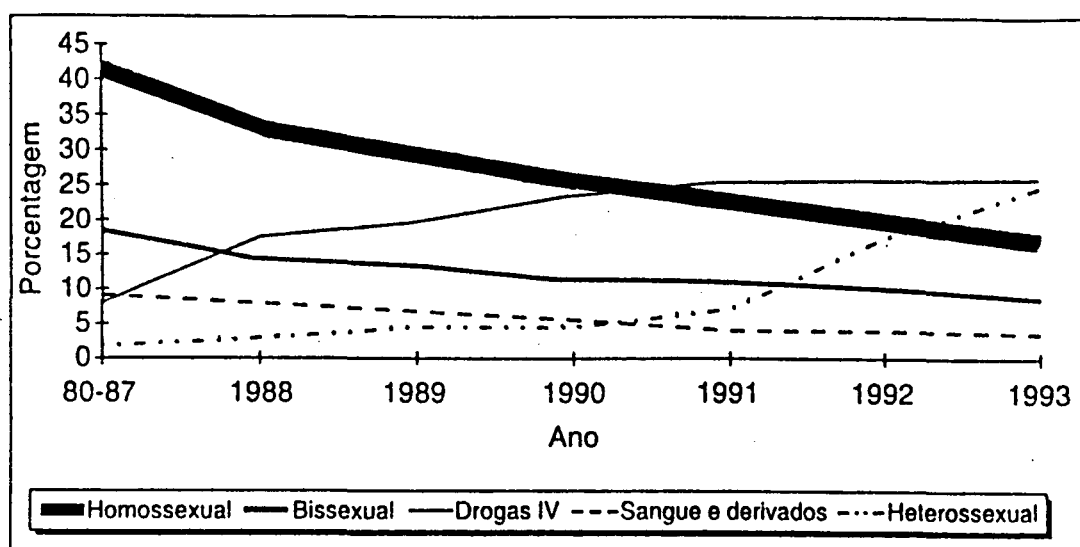
Distribuição dos casos de SIDA acumulados por idade e sexo no Brasil, junho 1996.

Fonte: Informe trimestral, junho 1996, OMS, OPS.



ANEXO IV

Distribuição dos casos de SIDA em maiores de 13 anos de idade, segundo categoria de exposição, no Brasil, no período de 1980 - 1993.



Fonte: Amato Neto, 1996; adaptado do Ministério da Saúde, 1995.

ANEXO V

Prevalência da infecção pelo HIV em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST) e clínicas de pré-natal e maternidades em capitais brasileiras e cidade de Itajaí.

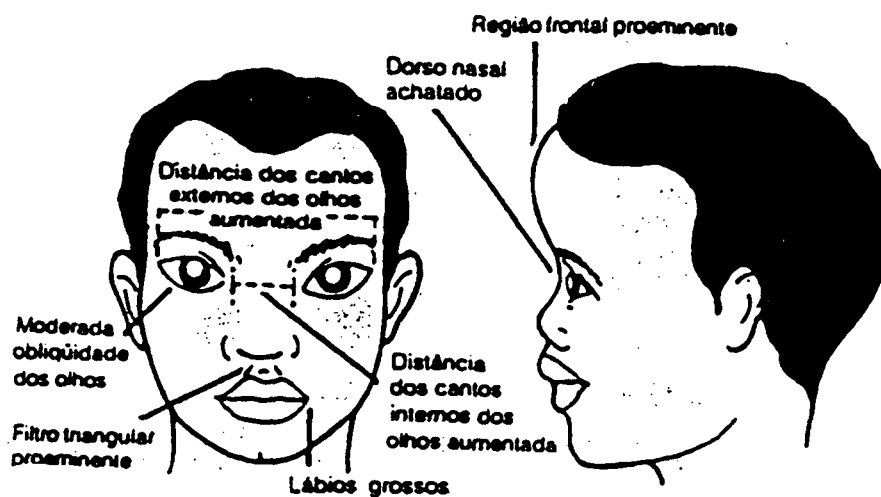
Cidade	Clínicas de DST			Clínicas de pré-natal e maternidades		
	n	Prevalência do HIV (%)	IC 90%	n	Prevalência do HIV (%)	IC 90%
Aracaju	160	1,25	0,00-4,00	nr	-	-
Belém	154	5,20	2,50-9,50	200	0,00	0,00-1,00
Belo Horizonte	400	2,30	1,10-3,50	nr	-	-
Brasília	208	2,88	1,50-6,00	nr	-	-
Campo Grande	205	2,43	1,00-5,00	nr	-	-
Porto Alegre	400	4,50	2,80-6,20	nr	-	-
Salvador	85	9,40	5,50-18,50	nr	-	-
São Paulo	164	15,25	10,60-19,90	737	0,54	0,00-1,00
Recife	nr	-	-	765	0,13	0,00-0,50
Rio de Janeiro	nr	-	-	402	0,25	0,00-1,00
Itajaí	nr	-	-	323	2,16	0,83-3,50

n = número de casos; IC = intervalo de confiança; nr = não realizado.

Fonte: Amato Neto, 1996. Adaptado do Ministério de Saúde, 1994.

ANEXO VI

Características crânio faciais da criança com síndrome da AIDS fetal.



Fonte: Fedrizzi, E.D., 1993; adaptado Marion e col. 1987.

ANEXO VII

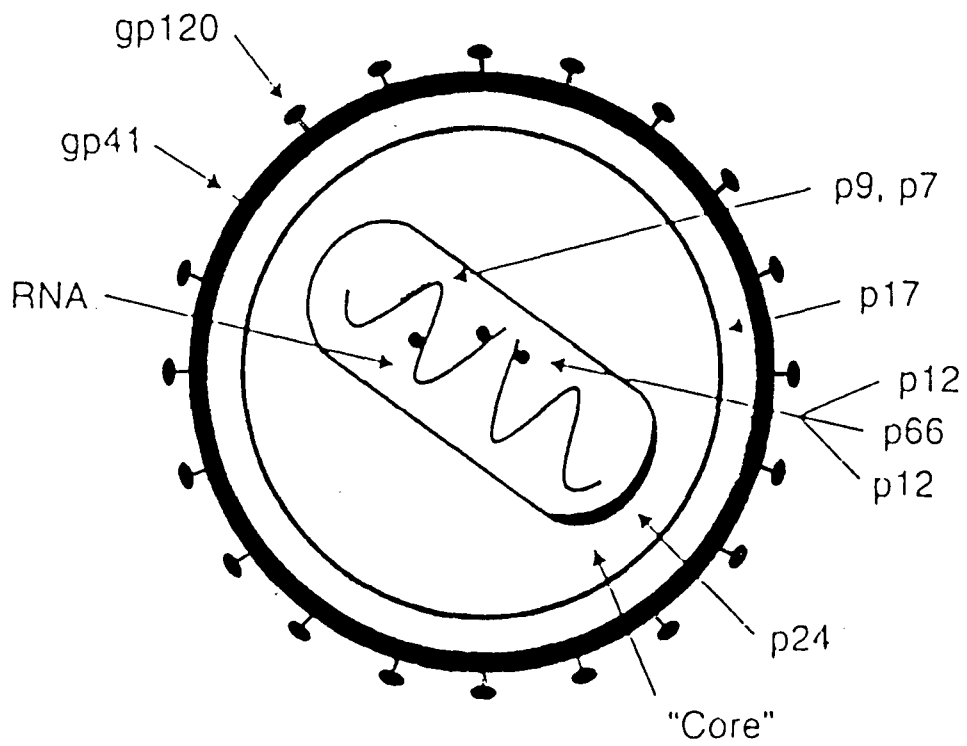


Fonte: adaptado de Super Interessante
Editora Abril, outubro, 1993

O mecanismo da infecção fetal por via transplacentária pode ocorrer com o vírus livre (1) passando completamente através da placenta (2) levando a um verdadeiro “derrame” de vírus na cavidade amniótica (3) e conseqüentemente à infecção fetal. O AZT atravessa a placenta humana e sua concentração no feto equivale à materna (4).

ANEXO VIII

Estrutura geral do vírus HIV com as proteínas identificadas.



Fonte: Amato Neto, 1996; adaptado do Ministério da Saúde, 1995.

ANEXO IX

Genes do HIV e seus produtos e funções.

Gene	Tamanho da proteína	Função
Proteínas estruturais do vírus		
Gag	p24	Proteína estrutural do cápside. Constitui um invólucro para o RNA e as enzimas da replicação
	p17	Proteína da matriz. Importante para a estabilidade e a maturação do vírus
	p9	Proteína do nucleocápside. Importante para o acondicionamento da molécula de RNA
	p6	Proteína rica em prolina. Importante para a montagem e liberação do vírus recém-formado da célula
Pol	p66, p51	Transcriptase reversa. Copia o genoma RNA viral em uma molécula de DNA complementar
	p32	Integrase. Facilita a integração do provírus
	p10	Protease. Medeia a clivagem da poliproteína codificada pelos genes Gag/Pol
Env	gp120	Glicoproteína externa do envelope. Determina o tropismo celular, infectividade e efeito citopático do vírus
	gp41	Glicoproteína transmembrana do envelope. Medeia a fusão do vírus com a célula
Proteínas regulatórias precoces		
Tat	p14	Regulador da expressão do gene viral
Rev	p19	Regulador da expressão do gene viral
Nef	p27	Proteína regulatória, atuando inclusive como supressora do vírus
Proteínas regulatórias tardias		
Vif	p23	Aumenta a infectividade viral
Vpu	p15	Auxilia na maturação e na liberação do vírus. Presente somente no HIV-1
Proteínas acessórias do vírus		
Vpr	p15	Participa da replicação viral
Vpx	p16	Atua precocemente no ciclo da replicação viral Presente somente no HIV-2

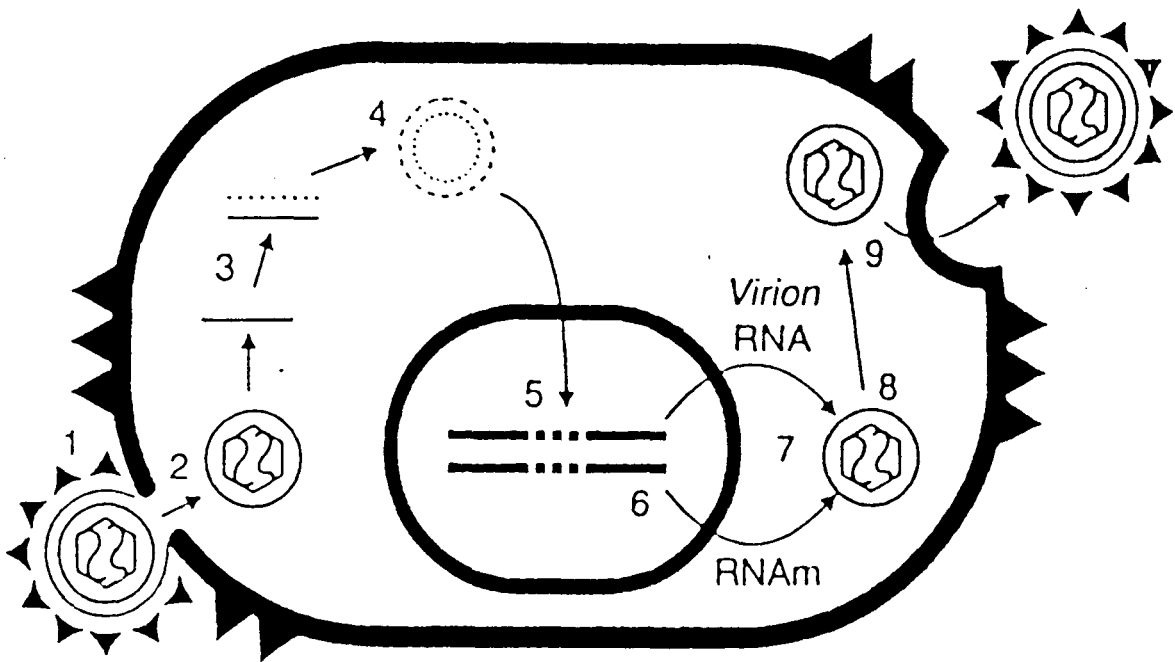
Fonte: Amato Neto, 1996. Adaptado de Levy, 1993 e Hahn, 1994

ANEXO X

Ciclo celular do HIV.

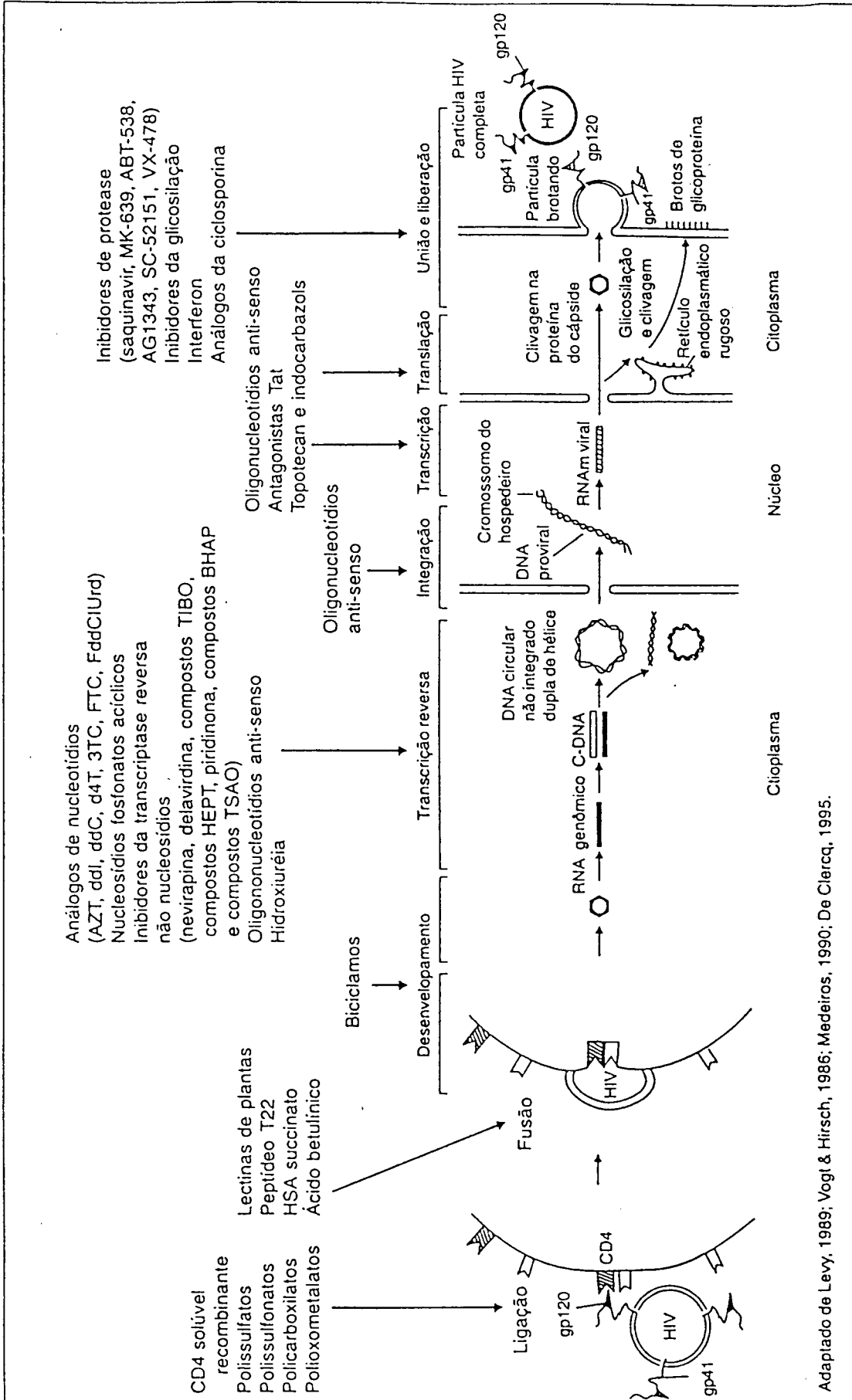
(1) Ligação e fusão; (2) desenvolvimento e entrada do núcleocapsídeo; (3) transcrição reversa; (4) formação do DNA complementar; (5) integração no cromossomo; (6) transcrição RNA mensageiro; (7) tradução nos ribossomos; (8) montagem do “core”; (9) montagem final e extrusão. Os passos 8 e 9 ocorrem na superfície celular.

Fonte: Amato Neto, 1996; adaptado de Levy, 1993.



Fonte: Amato Neto, 1996; adaptado de Levy, 1993.

ANEXO XI



Adaptado de Levy, 1989; Vogt & Hirsch, 1986; Medeiros, 1990; De Clercq, 1995.

Ciclo celular do HIV e locais de ação das drogas anti-retrovirais.

Fonte: Amato Neto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V., DE MEDEIROS, A. E., KALLÁS, E. G. et al. AIDS na prática médica. São Paulo: Sarvier, 1996.
2. BARROS, E., BITTENCOURT, H., CARAMORI, M. L., et al. Antimicrobianos: Consultas Rápidas. 2ª ed. Porto Alegre: Editore Artes Médicas, 1996, p.167-9.
3. BOUCHER, F. D., MODLIN, J. F., WELLER S., et al. Phase 1 evaluation of zidovudine administered to infants exposed at birth to the human immunodeficiency virus. The Journal of Pediatrics, v. 122, n.1, p.137-144, Jan. 1993.
4. BOYER, P.J., DILLON, M., NAVAIE M., et al. Factors Predictive of Maternal-Fetal Transmission of HIV-1: Preliminary Analysis of Zidovine Given During Pregnancy and/or Delivery. JAMA, v. 271, n. 241 p. 1925-1930, Jun 1994.
5. CONNOR, E. M., SPERLING, R. S., GELBER, R., et al. Reduction of Maternal-infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 With Zidovudine Treatment. The New England Journal of Medicine. v.331, n. 18, p. 1173-80, Nov 1994.
6. DE SANTIS, M., NOIA, G., CARUSO, A., et al. Guidelines for the Use of Zidovudine in Pregnant Women with HIV Infection. Drugs 50 (1), p: 43-47, 1995
7. DICKOVER, R.E., GARRATTY, E. M., HERMAN, S. A., et al. Identificación of Levels of Maternal HIV-1 RNA Associated With Risk of Perinatal Transmission : Effect of Maternal Zidovudine Treatment on Viral Load. JAMA, v:275, n:8, p: 599- 605, Feb 1996.
8. ECKER, J. L. The cost-effectiveness of human immunodeficiency virus screening in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, v: 174, n: 2, p: 716-21, Feb. 1996.
9. FEDRIZZI, E. N. AIDS na mulher: I- Aspectos gerais epidemiologia e patogenia. Femina / Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria, p:614-6, Jul 1992.

10. FEDRIZZI, E. N. AIDS na mulher : III- A transmissão perinatal e o feto. Femina/Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria, p: 1159-74, Nov 1992.
11. FISCUS ,S. A., ADIMORA, A. A., SCHOENBACH, V.J., et al. Perinatal HIV Infection and the Effect of Zidovudine Therapy on Transmission in Rural and Urban Counties. JAMA v: 275, n:19, p: 1483-88, May 1996
12. DOUGLAS JR, R.G. Fármacos Antimicrobianos. Em: GILMAN, G. O. , RALL, T. W., NEIS, A.S., TAYLOR, P. As Bases Farmacológicas da Terapêutica.8 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, seção: 11, cap:51, p:784-798.
13. INFORME TRIMESTRAL 6/1996. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE SIDA NAS AMÉRICAS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE E ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE.
14. LANDESMAN, S. H., KALISH, L.A., BURNS, D. N., et al. Obstetrical Factors and the Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Child. The New England Journal of Medicine, v:334, n:25, p: 1617-23, Jun 1996.
15. LEWIS, R., O'BRIEN, J.M., RAY, D. T., et al. The impact of initiating a human immunodeficiency virus screening program in urban obstetric population . Am J Obstet Gynecol, v: 173, n:4, p: 1329-33, Oct 1995.
16. LOUIS, M. E. St, KAMENGA, M., BROWN, C., et al. Risk for Perinatal HIV-1 Transmission According to Maternal Immunologic, Virologic, and Placental Factors. JAMA, v: 269, n:22, p: 2853- 59, Jun 1993.
17. MATHESON, P. B., ABRAMS, E. J., THOMAS, P. A., et al. Efficacy of Antenatal Zidovudine in Reducing Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. The Journal of Infectious Diseases, 172, p: 353-58, Aug 1995.
18. SCARLATTI, G., Pediatric HIV infection. The Lancet ; v:348, p:863-8, Sep. 1996.
19. QUINN, T.C., Global burden of the HIV pandemic. Lancet, v:348, p: 99-106, Jul. 1996.
20. THORNE, C., NEWELL, M-L, DUNN, D., et al. The European Collaborative Study: clinical and immunological characteristics of HIV 1-infected pregnant women. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, v 102, p: 869-75, Nov 1995.
21. WEISER, F.B., FANG, G., BURGER, H., et al. Proc Natl Acad Sci USA, 92, p:12100-04.
22. WIZNIA ,A. A., CRANE, M., LAMBERT, G., et al. Zidovudine Use to Reduce Perinatal HIV Type 1 Transmission in an Urban Medical Center. JAMA, v: 275, n:19, p: 1504 -06, May 1996.

BIBLIOGRAFIA

1. ADES, A.E. , NEWELL, M. L. Children born to women with HIV-1 infection : natural history and risk of transmission. THE LANCET, v:337, p: 253-59, Feb. 1991.
2. BLANCHE, S., ROUZIUX, C., MOSCATO, M-L. G., et al. A Propective Study of Infants Born to Women Seropositive for Human Immunodeficiency Virus Type 1. The New England Journal of Medicine, v: 320, n:25, p: 1643-48, June 1989.
3. CHAVANET, P., DIQUET, B., WALDNER, A., et al. Perinatal Pharmacokinetics of Zidovudine. The New England Journal of Medicine, v: 321, n: 22, p: 1548-49, Nov 1989.
4. CLARK, S. J., SAAG, M. S., DECKER ,W. D.,et al. High Titers of Cytopathic Virus in Plasma of Patients with Symptomatic Primary HIV-1 Infection. The New England Journal of Medicine, v: 324, n:14, p: 954-59, Apr. 1991.
5. COMEAU, A. M., PITT, J., HILLYER, G. V., et al. Early detection of human immunodeficiency virus on dried blood spot specimens : Sensitivity across serial specimens. The Journal of Pediatrics, v:129, n:1, p: 111-118, Jul. 1996.
6. COOPER, D. A., GATELL, J. M., KROON, S., et al. Zidovudine in Persons With Asymtomatic HIV Infection and CD4 + CEL Counts Greater Than 400 Per Cubic Millimeter. The New England Journal of Medicine, v: 329, n:5, p: 297-303, Jul 1993.
7. DAVIS, S. F., BYERS, R. H., LINDERGREN, M. L., et al. Prevalence and Incidence of Vertically Acquired HIV Infection in the United States. JAMA, v: 247, n: 12, p: 952-955, Sep. 1995.
8. FEDRIZZI, E. N. AIDS na mulher : II - Diagnóstico e clínica. Femina/ Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, p: 999- 1052, Out 1992.
9. FEDRIZZI, E. N. AIDS na mulher: IV- Tratamento, profilaxia e prognóstico. Femina/ Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, p: 138-50, Fev. 1993.

10. FEINBERG, M. B. Changing the natural history of HIV disease. Lancet, v: 348, p: 239-46, Jul 1996.
11. MINKOFF, WILLOUGHBY. Pediatric HIV Disease, Zidovudine in Pregnancy, and Unblinding Heelstick Surveys. JAMA, v: 274, n: 14, p: 1165-68, Oct. 1995..
12. OBIRI, G. U, THOMAS, P. A., CALDWELL, B., et al. Trends in Age at the First Medical Evaluation of Human Immunodeficiency Virus Infection Among Infants Born to Infected Mothers. Arch Pediatr Adolesc Med, 150, p: 787-89, Aug. 1996.
13. O'SULLIVAN, M. J, BOYER, P. J. J., SCOTT, G. B., et al. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of women infected with human immunodeficiency virus and their infants: Phase 1 Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group study (protocol 082). Am J Obstet Gynecol, v:168, n:5, p: 1510 -16, May 1993.
14. ROGERS, M. F, OU, C-Y., RAYFIELD, M., et al. Use of the Polymerase Chain Reaction for Early Detection of the Proviral Sequences of Human Immunodeficiency Virus in Infants Born to Seropositive Mothers. The New England Journal of Medicine, v: 320, n:25, p: 1649-54, Jun. 1989.
15. RYDER, R. W., NSA, W., HASSIG, S. E., et al. Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 to infants of Seropositive Women in Zaire. The New England Journal of Medicine, v: 320, n: 25, p:1637-42, Jun 1989..
16. SCARAVELLI, G., TORNE, C., NEWELL, M-Let, et al. The management of pregnancy and delivery in HIV-infected women in Europe. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 62, p:7-13, 1995.
17. SINOUSSE, F. HIV as the cause of AIDS. The Lancet, v: 348 , p: 31-35, Jul. 1996.
18. SERLING, R. S, STRATTON, P., O'SULLIVAN, M. J., et al.. A Survey of Zidovudine Use in Pregnant Women With Human Immunodeficiency Virus Infection. The New England Journal of Medicine, v:326, n:13, p: 857- 61, Mar. 1992.

**TCC
UFSC
TO
0143**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC TO 0143

Autor: Christmann, Alexan

Título: Redução da transmissão materno-f



972804302

Ac. 254278

Ex.1 UFSC BSCCSM