



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

ADRIANE MAIRA DELICIO

**EFEITOS ADVERSOS MATERNOS E NEONATAIS DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EM GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E SEUS RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS EM
CAMPINAS DE 2000 A 2015**

*Maternal and neonatal adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant
women infected with human immunodeficiency virus and their exposed
newborns in Campinas between 2000 and 2015*

CAMPINAS

2017

ADRIANE MAIRA DELICIO

**EFEITOS ADVERSOS MATERNOS E NEONATAIS DA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EM GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E SEUS RECÉM-NASCIDOS EXPOSTOS EM
CAMPINAS DE 2000 A 2015**

***Maternal and neonatal adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant
women infected with human immunodeficiency virus and their exposed
newborns in Campinas between 2000 and 2015***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde, área de concentração Saúde Materna e Perinatal

*Doctoral Thesis presented by the Graduate Studies, Faculty of
Medical Sciences, State University of Campinas – UNICAMP to
obtain the title of Doctor of Health Sciences, concentration area
Maternal and Perinatal Health*

ORIENTADOR: HELAINE MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA ADRIANE MAIRA DELICIO E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. HELAINE MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

D379e Delicio, Adriane Maira, 1979-
Efeitos adversos maternos e neonatais da terapia antirretroviral em gestantes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana e seus recém-nascidos expostos em Campinas de 2000 a 2015 / Adriane Maira Delicio. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. HIV. 2. Toxicidade. 3. Efeitos adversos. 4. Terapia antirretroviral. 5. Gestação. 6. Recém-nascido. 7. Transmissão vertical. I. Mayer-Milanez, Helaine Maria Besteti Pires, 1965-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Maternal and neonatal adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with human immunodeficiency virus and their exposed newborns in Campinas between 2000 and 2015

Palavras-chave em inglês:

HIV

Toxicity

Adverse effects

Antiretroviral therapy

Pregnancy

Newborn

Mother-to-child transmission

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Doutora em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez [Orientador]

Geraldo Duarte

Rodrigo Paupério Soares de Camargo

Egle Cristina Couto de Carvalho

Patrícia Moretti Rehder

Data de defesa: 21-12-2017

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO
ADRIANE MAIRA DELICIO

ORIENTADOR: PROFA. DRA. HELAINE MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. HELAINE MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ

2. PROF. DR. GERALDO DUARTE

3. PROF. DR. RODRIGO PAUPÉRIO SOARES DE CAMARGO

4. PROFA. DRA. EGLE CRISTINA COUTO DE CARVALHO

5. PROFA. DRA. PATRÍCIA MORETTI REHDER

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 21/12/2017

Dedicatória

Ao meu marido Paulo, meu amor,
pela confiança e companheirismo.

Aos meus pais Vitoria e Pedro (*in memoriam*), meus exemplos,
pela base sólida e ética em que me educaram.

À Giovana, minha irmã tão querida,
pelo incentivo, respeito e carinho.

À Profa. Dra. Helaine Milanez,
exemplo de orientadora, mestre e amiga,
pelas oportunidades oferecidas e
pela dedicação na orientação deste trabalho.

Às Crianças.

“Deixa-te levar pela criança que foste.”

José Saramago

Epígrafe

*“Quando as crianças brincam
E eu as oiço brincar
Qualquer coisa em minha alma
Começa a se alegrar*

*E toda aquela infância
Que não tive me vem
Numa onda de alegria
Que não foi de ninguém*

*Se quem fui é enigma
E quem serei visão
Quem sou ao menos sinta
Isto no coração”*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

A Deus, pela presença inquestionável.

À minha mãe Vitoria, exemplo de mulher, pela determinação, segurança e força, que me impulsionaram em mais esta caminhada.

Ao meu pai Pedro, que mesmo ausente neste plano físico, me ensinou a doação ao próximo.

Ao meu marido Paulo, pela força, suporte e incentivo incomensuráveis, e por me ensinar o exercício diário do amor.

À minha irmã Giovana, por me ensinar o significado da palavra repartir.

À Profa. Dra. Helaine Milanez, por todos os ensinamentos em minha jornada acadêmica, pela competência, dedicação, confiança e paciência no ofício de orientar. E pelas críticas, sempre bem fundamentadas, que me fizeram crescer.

À Profa. Dra. Eliana Amaral, pela colaboração significativa na qualificação deste trabalho.

À Profa. Dra. Giuliane Jesus Lajos, pela colaboração fundamental na qualificação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, pelo apoio na finalização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Cláudio Martins, Prof. Dr. Jamiro da Silva Wanderley, Profa. Dra. Sarah Monte Alegre, Profa. Dra. Daniela Miti Tsukumo, Prof. Dr. José Antonio Rocha Gontijo, Prof. Dra. Cristina Alba Lalli, Profa. Dra. Regina Maria Innocêncio Rusalleda, Prof. Dr. Eros Antonio de Almeida, Prof. Dr. Nelson Afonso Lutaif e Profa. Dra. Sandra Cecília Botelho Costa, professores do Departamento de Clínica Médica do Hospital

das Clínicas da UNICAMP, pela honra e alegria de trabalhar e aprender com vocês a ser uma médica e, acima de tudo, uma pessoa melhor.

Aos professores da Disciplina de Moléstias Infecciosas da UNICAMP, em especial Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki, que semearam em mim o amor à Infectologia.

Ao Prof. Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho, pelo incentivo na realização deste trabalho.

Às colegas Fernanda Cavichioli, Marina Polydoro, Isabeli Miyoshi e Fabia Lopes, pelo auxílio fundamental na elaboração do banco de dados deste trabalho.

À equipe do Serviço de Vigilância Epidemiológica do CAISM, pelo auxílio na identificação das pacientes incluídas neste trabalho.

Às equipes do SAME do CAISM e do Hospital das Clínicas da UNICAMP, pelo auxílio na disponibilização dos prontuários das pacientes e crianças.

À Dra. Renata Muller Banzato Pinto de Lemos, pelo auxílio na identificação das crianças incluídas neste trabalho.

Às colegas Maria Angélica Braga e Valéria Correia de Almeida, pelo auxílio na busca epidemiológica das pacientes e crianças incluídas neste trabalho.

Às equipes de Vigilância Epidemiológica e Ambulatórios de Infectologia das cidades da região metropolitana de Campinas, pelo auxílio na identificação das pacientes e crianças incluídas neste trabalho.

À Coordenação do Centro de Referência em DST/Aids da Prefeitura Municipal de Campinas, pelo apoio fundamental para realização deste trabalho.

Aos colegas e equipe multidisciplinar do Centro de Referência em DST/Aids da Prefeitura Municipal de Campinas, pelo auxílio na identificação das pacientes incluídas na pesquisa.

À Gislaine Carvasan, pelo auxílio fundamental na análise estatística.

À Maria Sílvia Setubal, pelo auxílio imprescindível na tradução dos artigos.

À equipe da Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela capacitação em técnicas de informática e pela execução da ficha catalográfica.

À Conceição Aparecida Silva Santos, pelo auxílio fundamental na formatação da tese e finalização deste trabalho.

À Denise Barbosa Amadio, Margarete Donadon, Dulcinéia Varani e Irene Albino Luciano Correa, pelo carinho e auxílio na finalização deste trabalho.

Aos meus sogros Neide e Abel, pela coragem e alegria com que sempre me incentivaram.

À Mônica Silveira, pelo suporte e carinho fundamentais para minha caminhada.

À Marília Estelita, por me ensinar o significado da palavra fé.

À maestra Lu Garcia, por me ensinar como e por que se baila.

Ao Padre Paulinho, pela confiança e incentivo.

Aos meus familiares e amigos, pelo incentivo e apoio.

Aos meus alunos, que me devolveram a esperança.

Aos pacientes, por nos fazerem pessoas melhores.

Ao tempo, por me mostrar o valor da vida.

RESUMO

Introdução: A utilização de medicações antirretrovirais (TARV) na gestação apresenta inquestionável benefício para redução da transmissão vertical (TV) do HIV, mas está associada a efeitos adversos maternos e neonatais. **Objetivos:** avaliar os efeitos decorrentes da exposição à terapia antirretroviral em gestantes infectadas pelo HIV e seus recém-nascidos. **Sujeitos e Métodos:** estudo observacional analítico de uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV e seus recém-nascidos expostos atendidos no Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP de 2000 a 2015. Foram avaliados os efeitos adversos maternos e neonatais como anemia, plaquetopenia, alergia, alterações hepáticas, dislipidemia e diabetes, além de resultados neonatais como prematuridade, baixo peso e malformações. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes e inseridos em banco de dados específico. A análise descritiva foi realizada por meio de frequências simples (n) e relativas (%) e cálculos de média, desvio-padrão e mediana. As associações entre variáveis foram testadas por meio do Qui-quadrado ou Exato de Fisher ($n < 5$) e Razão de Risco com respectivo valor de p para as categóricas e através do t Student (dados paramétricos) ou Mann-Whitney (não-paramétricos) para as quantitativas. O nível de significância utilizado foi de 0,05. A análise multivariada foi realizada através da Regressão Logística de Cox. No processamento e análise dos dados, foi utilizado o programa SAS 9.4. **Resultados:** foram incluídas 793 gestações e 787 recém-nascidos. A taxa de TV do HIV foi de 2,3%, sendo 0,8% nos últimos cinco anos. Os efeitos adversos maternos encontrados foram dislipidemia (82%), anemia (56%), alteração hepática (54,5%), alteração da glicemia de jejum (19,2%), plaquetopenia (14,1%), hiperbilirrubinemia (11,6%) e alergia (2,7%). Em análise multivariada, as complicações infecciosas e o início de TARV durante a gestação foram fatores de risco para anemia materna, enquanto CD4 maior que 200 células/mm³ se mostrou fator de proteção. Esquemas com nevirapina, nelfinavir e atazanavir aumentaram o risco de alteração hepática e o lopinavir aumentou o risco de alteração da glicemia de jejum durante a gestação. Os efeitos adversos neonatais observados foram alteração hepática (36%), anemia (25,7%), baixo peso (22,5%), prematuridade (21,7%), crianças pequenas para idade gestacional (PIG) (18%), malformações congênitas (10,2%) e plaquetopenia (3,6%). As crianças PIG não apresentaram maior ocorrência de efeitos adversos ou maior TV

do HIV. Em análise multivariada, o CD4 periparto maior que 200 células/mm³ foi protetor para baixo peso e prematuridade. A anemia neonatal esteve associada ao parto prematuro. A alteração hepática neonatal esteve associada à carga viral materna periparto detectável. Não houve associação entre exposição aos diferentes esquemas de TARV e o tempo de exposição às drogas maternas e prematuridade, baixo peso e malformação congênita. A exposição ao tenofovir foi protetora para a anemia neonatal em comparação à exposição a zidovudina materna. A exposição ao lopinavir/ritonavir foi protetora para a alteração hepática neonatal em comparação à exposição a nevirapina materna. **Conclusão:** com o uso de antirretrovirais, foram observadas altas taxas de efeitos adversos maternos e neonatais, porém de gravidade reduzida, corroborando a necessidade do adequado tratamento antirretroviral materno, com total supressão viral, a fim de se alcançar a menor taxa de TV.

Palavras-chave: HIV; Toxicidade; Efeitos adversos; Terapia antirretroviral; Gestação; Recém-nascido; Transmissão vertical.

ABSTRACT

Introduction: Antiretroviral therapy (ART) use in pregnancy presents unquestionable benefits in preventing mother-to-child HIV transmission (MTCT) although it is associated with maternal and neonatal adverse effects. **Objectives:** To evaluate the effects of antiretroviral medication in pregnant women and their newborns. **Subjects and Methods:** Cohort study of pregnant women infected with HIV and their exposed newborns followed at the CAISM/UNICAMP Obstetric Clinic from 2000 to 2015. Maternal and neonatal adverse effects such as anemia, thrombocytopenia, allergy, liver function tests abnormalities, dyslipidemia and diabetes were evaluated along with neonatal results such as preterm birth, low birth weight and birth defects. Data collected from patients' files was added to a specific database. Descriptive analysis was shown in terms of absolute (n) and relative (%) frequencies and mean, median and standard deviation calculations. Chi-square or Fisher exact test ($n < 5$) and relative risk (RR) with its respective *p* values were used for categorical variables and *t*-Student (parametric data) or Mann-Whitney (non-parametric data) for the quantitative ones. The significant level used was 0.05. A multivariate Cox Logistic Regression was done. Statistical analysis was performed using SAS version 9.4. **Results:** Data from 793 pregnancies and 787 newborns were included in the analysis. MTCT rate was 2.3%, with 0.8% in the last five years. Maternal adverse effects were: dyslipidemia (82%), anemia (56%), liver function tests abnormalities (54.5%), fasting glycemia alterations (19.2%), thrombocytopenia (14.1%), hyperbilirubinemia (11.6%) and allergy (2.7%). In the multivariate analysis, coinfections and starting ART during pregnancy were risk factors for maternal anemia, while CD4 count higher than 200 cells/mm³ was protective. Nevirapine, nelfinavir and atazanavir regimens increased the risk for hepatic alterations, and lopinavir use during pregnancy increased the risk for fasting glycemia alterations. The observed neonatal adverse effects were: liver function tests abnormalities (36%), anemia (25.7%), low birth weight (22.5%), preterm birth (21.7%), children small for gestational age (SGA) (18%), birth defects (10.2%) and thrombocytopenia (3.6%). The SGA children did not present higher risk for adverse effects or MTCT. In the multivariate analysis, peripartum CD4 higher than 200 cells/mm³ was protective for low birth weight and preterm birth. Neonatal anemia was

associated with preterm birth. Neonatal liver function tests abnormalities were associated with maternal detectable viral load at peripartum. There was no association between antiretroviral treatment regimen or time of ART exposure and preterm birth, low birth weight or birth defects. Tenofovir exposure was protective for neonatal anemia when compared to maternal zidovudine exposure. Exposure to lopinavir/ritonavir was protective for liver function tests abnormalities in comparison to maternal nevirapine exposure. **Conclusion:** ART use showed high rates of maternal and neonatal adverse effects with low severity, corroborating the need to adequate antiretroviral maternal treatment with total viral suppression aiming to reach lower MTCT rates.

Keywords: HIV; Toxicity; Adverse effects; Antiretroviral therapy; Pregnancy; Newborn; Mother-to-child transmission.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC – Lamivudina

ABC – Abacavir

ACTG 076 – *Aids Clinical Trial Group 076*

AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida

ALT – Alanina aminotransferase

ARV – Antirretroviral(is)

AST – Aspartato aminotransferase

ATV/R – Atazanavir/ritonavir

AZT – Zidovudina

BT – Bilirrubina total

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher/Hospital da Mulher

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

Clcr – *Clearance* de creatinina

COLEST – Colesterol total

CV – Carga viral do HIV

d4T – Estavudina

ddl – Didanosina

dl – Decilitro

DRV/R – Darunavir/ritonavir

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

EFV – Efavirenz

ELISA – *Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay*

et al. – e outros

FALC – Fosfatase alcalina

FPV/R – Fosamprenavir/ritonavir

FTC – Emtricitabina

g – Grama

GAMA GT – Gama glutamiltransferase

HAART – Terapia combinada de três drogas antirretrovirais

HB – Hemoglobina

HC – Hospital das Clínicas

HDL – Colesterol HDL

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC95% – Intervalo de confiança de 95%

IDV – Indinavir

IMC – Índice de massa corpórea

INI – Inibidor da integrase

IP – Inibidores da Protease (ATV, DRV, FPV, IDV, LPV, R, SQV)

ITRN – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (3TC, ABC, AZT, d4T, ddl)

ITRNN – Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleosídeos (EFV, NVP)

ITRNt – Inibidor da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos (TDF)

l – Litro

LDL – Colesterol LDL

LPV/R – Lopinavir/ritonavir

LT-CD4+ – Linfócitos CD4

mg – Miligrama

ml – Mililitro

mmol – Milimol

MS – Ministério da Saúde

MVC – Maraviroque

NFV – Nelfinavir

NVP – Nevirapina

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-americana de Saúde

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PIG – Pequeno para idade gestacional

PLAQUET – Plaquetas

R – Ritonavir

RAL – Raltegravir

RN – Recém-nascido

RR – Razão de risco

SQV – Saquinavir

SUS – Sistema Único de Saúde

TARV – Terapia antirretroviral

TDF – Tenofovir

TG – Triglicerídeo

T20 – Enfuvirtide

TV – Transmissão Vertical

U – Unidade

UNAIDS – *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

WHO – *World Health Organization*

Sumário

1. Introdução	19
2. Objetivos	57
2.1. Geral	57
2.2. Específicos	57
3. Sujeitos e Métodos	58
3.1. Desenho do Estudo	58
3.2. Tamanho da Amostra	58
3.3. Variáveis e Conceitos	58
3.4. Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos	68
3.4.1. Critérios de Inclusão	68
3.4.2. Critérios de Exclusão	68
3.5. Instrumento para coleta de dados	68
3.6. Coleta de Dados	68
3.7. Controle de qualidade	69
3.8. Processamento e Análise dos Dados	70
3.8.1. Codificação e armazenamento dos dados	70
3.8.2. Análise estatística	70
3.9. Aspectos Éticos	71
4. Publicações	73
4.1. Artigo 1. Adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV in Brazil from 2000 to 2015: a cohort study	73
4.2. Artigo 2. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study	112
5. Discussão	148
6. Conclusões	164
7. Referências Bibliográficas	166
8. Anexos	212
8.1. Anexo 1 - Ficha de Coleta de Dados	212
8.2. Anexo 2 - Figuras	221
8.3. Anexo 3 - Parecer do CEP	225

1. Introdução

Aproximadamente 36,7 milhões de pessoas encontram-se infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo, com 17,8 milhões de mulheres e 2,1 milhões de crianças abaixo dos 15 anos, segundo o *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) da Organização Mundial da Saúde (WHO/OMS) (1). Em 2016, houve 1,8 milhão de novas infecções pelo HIV, sendo 33% em jovens entre 15 e 24 anos (59% em mulheres) e 160.000 em crianças menores de 15 anos (1). O padrão de transmissão do HIV mudou a partir da década de 1980, observando-se a pauperização, a interiorização e a feminização da epidemia (2). Os grupos de risco cederam lugar às denominadas populações vulneráveis, enquanto o maior número de casos associados à categoria de exposição heterossexual fez-se acompanhar de proporção cada vez maior de mulheres infectadas. Considerando-se que aproximadamente 85% das mulheres infectadas pelo HIV estão em idade reprodutiva, vislumbra-se um potencial significativo de ocorrência da transmissão vertical (TV) do vírus (1).

A OMS enfatiza a necessidade do alcance dos objetivos de 90% das pessoas infectadas pelo HIV cientes de seu diagnóstico, 90% destas pessoas em tratamento antirretroviral e, destas, 90% com carga viral do HIV suprimida (90-90-90). Dados recentes da UNAIDS mostram o alcance atual global aquém das metas estipuladas para 2020 (70-53-44) (1).

A expressiva expansão do tratamento da infecção pelo HIV ao longo dos anos aumentou a cobertura da terapia antirretroviral (TARV) de 7,5 milhões de pessoas em 2010 para 19,5 milhões em 2016, alcançando cobertura global de 53%. Já os países da América Latina atingiram 58% de cobertura e, o Brasil, 60%. Este ganho global no tratamento garantiu o declínio de 16% nas novas infecções e de 32% nas mortes por aids no período, porém ainda com 120.000 mortes em menores de 15 anos no último ano (1).

Desde a instalação em 2011 do *Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive* da UNAIDS (3), que priorizou os 22 países responsáveis por 90% das gestantes infectadas pelo HIV no mundo em 2009 (prioritariamente da África Subsaariana),

ocorreu significativa expansão da cobertura antirretroviral entre estas mulheres: de 47% para 76% em 2016. Esta intervenção levou à redução da TV do HIV de 28% para 14%, em 2014, nestes países, com queda de 47% de novas infecções pelo HIV em crianças no período e queda de 60% nas mortes de crianças menores de cinco anos. Desde 1996, foram evitadas 1,2 milhão de novas infecções em crianças apenas através da terapia antirretroviral, sendo 89% das prevenções entre 2009 e 2014. Saliente-se que as crianças infectadas por transmissão perinatal sem tratamento evoluem para óbito em cerca de dois anos (4-6).

A transmissão vertical do HIV pode ocorrer em três fases diferentes: na gravidez, no parto e no puerpério, através da amamentação. Supõe-se que 80% das transmissões ocorram no período próximo ao parto ou durante o mesmo, podendo ser agravada pela amamentação (6-9). Uma série de fatores está associada à maior transmissão do HIV da mãe para a criança. Dentre eles, destacam-se a doença avançada da mãe, a elevada carga viral plasmática materna, o aleitamento natural, o modo de resolução do parto, as comorbidades obstétricas e infecciosas (prematuridade, tempo de ruptura das membranas até o parto, vaginose bacteriana, corioamnionite) e a baixa contagem de linfócitos T-CD4+ na gravidez (6,7,10-12). Outros fatores incluem o subtipo viral (13), a carga viral genital materna (14,15), os fatores genéticos (16), a curta duração da terapia antirretroviral na gestação (17,18), os problemas de adesão ao tratamento durante a gestação (17) e durante o aleitamento materno e a baixa retenção aos serviços de saúde no período pós-parto (6,19,20), além da presença de coinfeções (21), como hepatite C (22), herpes simples genital (23), citomegalovirose (24), sífilis (25), toxoplasmose (26) e o abuso de drogas ilícitas (27).

Estudos realizados em vários países mostram taxas de transmissão vertical variáveis, até acima de 40% sem intervenção, com as maiores taxas em países em desenvolvimento (1). Entretanto, as progressivas introdução e ampliação de intervenções eficazes ao longo das décadas resultaram em significativo declínio da TV do HIV ao redor do mundo (28-30). Nos países desenvolvidos, o uso de terapia antirretroviral, a cesárea eletiva e o aleitamento artificial (31-33) resultaram na redução da taxa de TV de 15,5% antes de 1994, para 5,1% entre 1997 e 1998 e para 0,99% entre 2001 e 2002, quando a TARV potente se tornou largamente utilizada (34).

Os benefícios do uso dos antirretrovirais para reduzir a TV têm sido largamente documentados e reconhece-se que a ausência de terapia antirretroviral na gestação e conseqüente carga viral elevada constituem o seu maior fator de risco. Nos primeiros anos da década de 90, em gestantes sem indicação clínica de terapia antirretroviral, um estudo multicêntrico (ACTG 076) com 477 grávidas infectadas pelo HIV de 59 centros dos Estados Unidos e da França observou taxa de TV de 25,5% entre os filhos das mulheres que utilizaram placebo e 8,3% para os filhos de mulheres que usaram monoterapia com zidovudina (AZT) via oral a partir de 14 semanas de gestação, via intravenosa no período intraparto e por 42 dias para o recém-nascido. Este estudo foi a base para a recomendação do uso do AZT durante a gestação em todo o mundo (PATCG 076) (35).

Ao longo do tempo, a monoterapia com AZT foi substituída pela terapia antirretroviral combinada potente (regime de três ou mais drogas), inicialmente em países desenvolvidos, resultando em progressiva queda nas taxas de TV. Estudo mais recente do Reino Unido de 2009 a 2014 com 3988 crianças mostrou taxa de TV de 0,4%, sendo a maioria dos casos (12 em 16) ocorridos com início de pré-natal tardio e concepção sem uso de TARV (11 em 16), ressaltando a importância do início cada vez mais precoce da medicação antirretroviral na gestação (36). O início precoce da TARV na gestação caminha em paralelo com as recomendações mundiais em adultos infectados pelo HIV, mesmo quando assintomáticos da infecção pelo HIV e com CD4 alto (37,38).

Ensaio clínico PROMISE realizado em sete países (seis da África Subsaariana e Índia) demonstrou a superioridade de esquemas combinados de drogas antirretrovirais em comparação à monoterapia com AZT. As 3490 gestantes infectadas pelo HIV com CD4 maior ou igual a 350 células/mm³ incluídas no estudo foram aleatorizadas a partir de 14 semanas de gestação para utilizar um dos seguintes tratamentos: monoterapia com AZT na gestação com dose única de nevirapina no parto e uma a duas semanas de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) no pós-parto ou zidovudina/lamivudina/lopinavir/ritonavir (AZT/3TC/LPV/R) ou tenofovir/emtricitabina/lopinavir/ritonavir (TDF/FTC/LPV/R). A taxa de TV do HIV foi significativamente mais baixa nos grupos de TARV combinada (TV de 0,5% em ambos os grupos) comparados à monoterapia com AZT (TV de 1,8%) (39).

Estas baixas taxas de TV são consistentes com os achados de estudos realizados na Europa (40), Estados Unidos (41) e América Latina e Caribe (42). Enquanto há países que virtualmente alcançaram a eliminação da TV do HIV, segundo validação da OMS, como Cuba (43,44), Tailândia (45) e Belarus (46), ainda há oportunidades perdidas a serem corrigidas na abordagem e tratamento das gestantes infectadas pelo HIV, como demonstram trabalhos nos Estados Unidos (47), Canadá (48), México (49), países da África (50,51) e China (52).

O uso universal da terapia antirretroviral combinada potente para todas as gestantes e lactantes infectadas pelo HIV, independente do CD4 e estadió da doença, antes restrito apenas aos países desenvolvidos, tornou-se a principal recomendação de tratamento para as gestantes infectadas pelo HIV em documento da OMS a partir de 2013, com objetivos de controle da doença materna e prevenção das transmissões vertical e sexual do HIV (6,38,53). Esta orientação tornou-se fundamental para a busca de um dos mais significativos objetivos do Plano Global: redução da transmissão vertical para taxas menores de 5% nas populações em aleitamento materno e menores de 2% nas populações em aleitamento artificial (3). A quase totalidade dos países da África Subsaariana, responsáveis pelas mais altas taxas de TV do HIV no mundo (1,6) e que antes utilizavam esquemas curtos de AZT e nevirapina (NVP) na gravidez e parto e dose única destas drogas para o recém-nascido (RN) (54,55), após a implantação destas novas recomendações em 2014, demonstraram expressivo declínio das taxas de TV. Países como África do Sul, que ainda mantém alta taxa de aleitamento materno, e Botsuana, onde predomina o aleitamento artificial, mostraram taxas de transmissão vertical do HIV de 4%, próximas às de países desenvolvidos da Europa e Estados Unidos (6,56).

Nas Recomendações da Associação Britânica para Manejo da Infecção pelo HIV em Gestantes, recomenda-se o uso de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de núcleos(t)ídeo (ITRN/ITRNt) (abacavir/lamivudina ou tenofovir/emtricitabina) associados a efavirenz ou nevirapina (este último se CD4 menor que 250 células/mm³) ou inibidor da protease (IP) com ritonavir (57). Nas recomendações americanas, sugere-se o uso de dois ITRN (abacavir/lamivudina, tenofovir/emtricitabina ou lamivudina ou zidovudina/lamivudina) com um IP com ritonavir (atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir) ou com um inibidor da transcriptase reversa não análogo de

núcleosídeo (ITRNN) (efavirenz iniciado após oito semanas de gestação) ou com um inibidor da integrase (raltegravir) (33).

Além do uso de antirretrovirais, outra intervenção profilática é a realização do parto por cesárea eletiva (antes do início do trabalho de parto e da rotura das membranas amnióticas) (58). Os possíveis mecanismos de contaminação do feto pelo HIV materno seriam microtransfusões durante o trabalho de parto, infecção após a rotura de membranas e contato direto do feto com secreções ou sangue maternos no canal de parto. Embasado nestes mecanismos, propõe-se evitar que a parturiente permaneça com bolsa rota por mais de quatro horas ou em trabalho de parto prolongado, visto que estudo prévio demonstrou que a transmissão aumenta cerca de 2% a cada hora até 24 horas nas pacientes sem TARV (12,59,60). Por outro lado, estudos mais recentes não demonstraram associação entre duração da rotura de membranas e risco de TV do HIV em mulheres em TARV combinada potente e carga viral suprimida (61-63).

A cesárea mostrou-se eficaz para redução do risco de transmissão do vírus ao feto, com ou sem uso de AZT, no período prévio ao uso de antirretrovirais em larga escala (64-68). Uma metanálise (69) e um estudo do Grupo Colaborativo Europeu (40) mostraram benefícios adicionais da cesárea eletiva em gestantes em uso de TARV potente e carga viral menor que 1000 cópias/ml ou até indetectável, com redução da TV de até 40%. Estudo mais recente no Reino Unido e Irlanda mostrou menor risco de TV com a cesárea eletiva (TV de 0,26%) comparada ao parto vaginal (TV de 1,1%) nos casos de carga viral entre 50-399 cópias/ml (18). Segundo as recomendações britânicas, o parto por cesárea deve ser considerado se carga viral maior que 50 cópias/ml e recomendado se carga viral maior que 400 cópias/ml (57). Segundo as recomendações americanas, a cesárea é indicada se carga viral desconhecida ou maior que 1000 cópias/ml próxima ao parto, independente do uso de TARV durante a gestação (33). No entanto, vários outros trabalhos questionam os benefícios da cesárea (17,70-72).

Em suas mais recentes diretrizes, a OMS recomenda preferencialmente que a indicação do tipo de parto seja obstétrica, a depender do controle da carga viral (53).

Outros fatores que visam à redução da TV do HIV são intervenções pré-exposição para o RN, como a zidovudina intravenosa na parturiente. A

zidovudina é o único antirretroviral disponibilizado e aprovado para infusão intravenosa, apresentando adequadas eficácia, segurança, tolerabilidade e passagem transplacentária (35,73). A infusão intravenosa desta medicação deve ser iniciada três horas antes do parto cesárea (considerando que sua concentração intracelular máxima é atingida neste período) ou realizada a partir do início do trabalho de parto e interrompida após a ligadura do cordão umbilical (35). Segundo as recomendações britânicas, o uso da zidovudina intravenosa deve ser recomendado para os casos de carga viral maior que 1000 cópias/ml ou desconhecida no momento do parto ou ausência de tratamento antirretroviral na gestação e deve ser considerado nos casos de monoterapia com AZT durante a gestação (57). Segundo as recomendações americanas, o uso da zidovudina intravenosa será mantido para os casos de carga viral maior que 1000 cópias/ml ou desconhecida no momento do parto, mesmo se houver resistência materna a esta medicação documentada em teste de genotipagem (33,74).

Desde a primeira documentação de transmissão do HIV pelo leite materno, as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) preconizam que as puérperas infectadas pelo HIV nos EUA não amamentem (75). Demonstrou-se que os fatores de risco mais frequentemente associados ao tipo de transmissão pós-natal são as lesões do mamilo, a mastite, a candidíase oral da criança, a infecção materna avançada e a duração prolongada da amamentação, além do sexo masculino (9). Entretanto, em regiões de recursos financeiros restritos, a intervenção torna-se questionável, na medida em que o desmame está associado a maiores taxas de morbidade e mortalidade infantis, secundárias à diarreia, desnutrição e pneumonia e ao alto custo para o aleitamento artificial (76,77). Estudo de Uganda avaliou 182 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, sendo 41% em aleitamento artificial, e mostrou probabilidade cumulativa de morte de 18% nestas crianças ao longo de um ano, comparativamente a 3% no grupo em aleitamento materno (78).

Por outro lado, a UNAIDS mostrou TV de 5% nos países em aleitamento materno nas primeiras seis semanas, subindo para 14% no final do período da amamentação, provavelmente devido à má adesão à TARV pós-parto e à baixa retenção aos serviços de saúde neste período (6,19,20). Desta forma, a OMS mantém a recomendação sobre a possibilidade do aleitamento materno em países com recursos financeiros restritos, desde que a lactante infectada pelo

HIV mantenha o uso da TARV combinada durante todo este período. Recomenda-se também que, nestes casos, o aleitamento materno seja exclusivo até os seis meses de vida, que sejam introduzidos novos alimentos a partir desta idade e que seja interrompido a partir dos 12 meses de vida, desde que não haja risco de desnutrição após a substituição total do leite materno (53).

Uma revisão sistemática de seis ensaios clínicos aleatorizados e uma coorte demonstrou a eficácia de três intervenções: a suspensão total do aleitamento materno, o aleitamento materno exclusivo e a profilaxia antirretroviral para a criança exposta ao HIV materno. A suspensão total do aleitamento materno é a medida associada às menores taxas de TV. As crianças que foram alimentadas com sólidos, além do leite materno, apresentaram maior taxa de TV do HIV e maior mortalidade aos três meses de vida, comparadas às submetidas ao aleitamento materno exclusivo (79). Para as crianças amamentadas além dos seis meses de vida, a manutenção da profilaxia com LPV/R ou lamivudina mostrou baixas taxas de TV no período pós-parto (1,4% e 1,5%, respectivamente) (80). Segundo as recomendações britânicas e americanas, todas as crianças devem receber aleitamento artificial (33,57).

Quanto à terapia antirretroviral para o recém-nascido (RN), a droga mais comumente utilizada é a zidovudina, administrada como solução oral a partir das primeiras duas horas de vida e mantida pelo período de 28 dias (35). Entretanto, vários outros esquemas também têm sido propostos (81). Na proposta mais recente da OMS, sugere-se o uso de nevirapina por seis semanas em crianças em aleitamento materno e de zidovudina ou nevirapina por quatro a seis semanas em crianças em aleitamento artificial (53). Segundo as recomendações britânicas, os recém-nascidos devem receber AZT oral por quatro semanas se a carga viral materna de 36 semanas de gestação for menor que 50 cópias/ml. Se a gestante não receber TARV na gestação ou não apresentar CV indetectável no parto, o RN receberá terapia tripla por quatro semanas (57). Segundo as recomendações americanas, o RN receberá AZT oral por quatro a seis semanas, sendo indicada associação com três doses de nevirapina na primeira semana de vida nos casos de alto risco de TV do HIV, como ausência de TARV durante a gestação ou carga viral maior que 1000 cópias/ml próxima ao parto (33).

O Brasil é signatário junto à Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS) para a eliminação da transmissão vertical do HIV e da sífilis nas

Américas. No âmbito do componente pré-natal, as ações da Rede Cegonha incluem a prevenção e o tratamento das doenças sexualmente transmissíveis, com especial atenção a HIV/aids, sífilis e hepatites virais, e disponibilização dos testes rápidos para estas infecções (82). Em 2014, a OPAS criou o Comitê Regional para Validação da Eliminação da Transmissão Materno-Infantil de HIV e Sífilis, que certifica os países que alcançam as seguintes metas: taxa de transmissão vertical do HIV $\leq 2\%$; incidência de HIV pediátrico $\leq 0,3$ caso/1000 nascidos-vivos; cobertura pré-natal (pelo menos uma consulta) $\geq 95\%$; cobertura de testagem para HIV em gestantes $\geq 95\%$; cobertura de tratamento com TARV em gestantes infectadas pelo HIV $\geq 95\%$, entre outros resultados relativos ao controle da sífilis (83,84).

No Brasil, há 842.710 casos de aids notificados de 1980 até junho de 2016, sendo 34,9% no sexo feminino (85). Segundo dados recentes da UNAIDS, houve aumento de 3% de novas infecções no país no último ano, apesar da cobertura antirretroviral de 60% entre as pessoas vivendo com HIV (1). Os dados brasileiros reproduziram a tendência mundial de mudança para o padrão heterossexual de transmissão do HIV ao longo das décadas de epidemia até 2009, quando então se começou a observar uma redução nos casos de aids em mulheres e aumento nos casos em homens: a razão de sexo, que era de 40 homens para cada mulher em 1983, atingiu razão de 1:1 no grupo etário de 15 a 19 anos em 2000 (86), passou para 1,7:1 em 2011 (87) e aumentou para 2,1:1 em 2015 (85).

Apesar da perceptível mudança no padrão de transmissão do HIV no Brasil nos últimos anos, evoluindo para uma epidemia chamada de concentrada em populações-chave (gays e homens que fazem sexo com homens, travestis e transexuais, pessoas que usam drogas e profissionais do sexo), 82,8% das mulheres infectadas pelo HIV estão em idade reprodutiva (15 a 49 anos) e 92,9% delas adquiriram o HIV por transmissão heterossexual (85). Foram notificadas 99.804 gestantes infectadas pelo HIV de 2000 a junho de 2016, a maioria delas residentes na região Sudeste (39,8%), seguida pelas regiões Sul (30,8%), Nordeste (16,2%), Norte (7,4%) e Centro-Oeste (5,7%) (85). A cobertura de testagem do HIV no pré-natal aumentou de 62,3% em 2006 para 83,5% em 2010 (7,86) e a taxa de detecção de gestantes com HIV no Brasil apresentou tendência de aumento de 28,6% nos últimos onze anos, reflexo provável da

maior cobertura diagnóstica no pré-natal. A análise das características epidemiológicas das gestantes brasileiras mostra que a faixa etária entre 20 a 24 anos é a que concentra o maior número de casos, sendo 55,4% entre 20 e 29 anos, com aumento recente na proporção de gestantes acima de 40 anos. Quanto à escolaridade, a maioria possui da 5ª à 8ª série incompleta, representando 30,1% dos casos notificados em 2015. Quanto à cor, há predomínio da parda, seguida da branca: 45,9% e 38,1%, respectivamente (85).

No Brasil, há 24.900 casos de aids notificados de 1980 a junho de 2016 em crianças menores de 15 anos. A principal via de transmissão do HIV nesta população é a vertical, representando 97,8% em 2016. Sabe-se também que a taxa de detecção de aids em menores de cinco anos no Brasil, parâmetro para o monitoramento da transmissão vertical do HIV, apresentou tendência de queda de 42,7% nos últimos dez anos, com taxa nacional de 2,5/100.000 habitantes. Há, por outro lado, significativas diferenças regionais: nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, houve queda de 73,2%, 63,4% e 82,5%, respectivamente. O Nordeste manteve a taxa de detecção de 2,4/100.000 habitantes, enquanto a região Norte observou tendência de queda de 17,1% no mesmo período (85).

O Brasil carece de estudos multicêntricos recentes que demonstrem a taxa de transmissão vertical do HIV no país. O único estudo multicêntrico foi realizado com 63 serviços de saúde das cinco macrorregiões brasileiras e abrangeu 2924 pares mães-crianças entre 2000 e 2001. Os resultados mostraram taxas de TV de 8,6% em 2000 e 7,1% em 2001, com grandes diferenças regionais: enquanto a taxa nacional foi 7,1% em 2001, a região Norte apresentou 18,9%, a Nordeste 14,3%, a Sudeste 7%, a Centro-Oeste 5,5% e a Sul, 4,4% (8). Estudo mais recente do estado de São Paulo com 982 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV em 2006 mostrou taxa de TV de 2,7% (87), com queda de 83,1% em relação ao período de 1988 a 1993, quando a TV do HIV foi de 16% (10).

No Brasil, a introdução maciça e universal das ações profiláticas preconizadas pelo Programa Nacional de DST/Aids, particularmente a utilização dos antirretrovirais em gestantes infectadas pelo HIV e em recém-nascidos expostos, ocorreu gradualmente (88). Em 1994, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil iniciou a disponibilização do AZT em comprimido para adultos infectados pelo HIV e em solução oral para crianças. Em 1995, publicou uma norma específica

sobre prevenção da transmissão vertical, estabelecendo-a como uma das prioridades do Programa Nacional. No final de 1996, disponibilizou o AZT injetável, possibilitando a utilização do esquema profilático completo proposto pelo PACTG 076, nos serviços públicos (35). No entanto, apenas em 1997 as recomendações contidas nesta publicação foram efetivamente implementadas (Portaria Técnica Ministerial nº 874/97).

Os mais recentes Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do MS do Brasil (83) apontam a necessidade de intervenções para reduzir e, preferencialmente, suprimir a carga viral (CV) do HIV durante a gestação. O PCDT, de forma semelhante às diretrizes da OMS (53), afirma que a terapia antirretroviral está indicada para toda gestante infectada pelo HIV, independentemente de critérios clínicos e imunológicos, e não deverá ser suspensa após o parto, independentemente do nível de LT-CD4+. Recomenda também a realização de genotipagem pré-tratamento em todas as gestantes, porém a introdução dos antirretrovirais não deve ser postergada pela não obtenção do resultado deste exame, em especial nos casos de início tardio do pré-natal. Como esquema preferencial de primeira linha, sugere-se a combinação de um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo (ITRNt), um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) e um inibidor da integrase (INI) (83), este em substituição ao inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) recomendado no PCDT de 2015 (89). O esquema combinado será tenofovir/lamivudina/raltegravir (TDF/3TC/RAL). Na impossibilidade de seu uso, recomenda-se substituir o TDF por AZT ou abacavir (este último apenas se não estiver presente a mutação HLA-B5701), e o RAL por atazanavir/ritonavir (ATV/R) ou efavirenz (EFV) (em casos de má adesão), mantendo contraindicada a didanosina (ddI) durante a gestação (83).

Quanto à via de parto, o PCDT recomenda cesárea eletiva quando a carga viral após 34 semanas de gestação for desconhecida ou maior ou igual a 1000 cópias/ml ou quando a gestante não utilizou TARV na gestação; o parto será por via obstétrica nas demais situações. O uso de AZT endovenoso será realizado durante o trabalho de parto e parto até a ligadura do cordão umbilical para profilaxia de todas as gestantes infectadas pelo HIV, exceto se a carga viral for

indetectável após 34 semanas de gestação e a gestante apresentar boa adesão ao tratamento. Os recém-nascidos deverão receber solução oral de AZT, iniciada preferencialmente até 4 horas após o nascimento, mantendo-o até as primeiras 4 semanas de vida (35,83,90). A nevirapina deverá ser associada à profilaxia do recém-nascido cuja mãe não utilizou TARV na gestação, ou que apresente CV detectável após 34 semanas de gestação (83,90,91), ou que apresente histórico de má adesão ao tratamento, independentemente da carga viral periparto, ou que apresente outra infecção sexualmente transmissível, especialmente sífilis. O aleitamento materno deverá ser suprimido e a criança deverá ser alimentada com fórmula artificial (83).

O Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher/Hospital da Mulher da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP) iniciou o acompanhamento pré-natal de mulheres infectadas pelo HIV em 1988. Desde então, vem participando da elaboração e seguindo as recomendações nacionais.

Em relação às drogas antirretrovirais utilizadas no CAISM desde a introdução dos esquemas potentes, de 1999 a 2000 utilizou-se esquema duplo de AZT com 3TC; a partir de 2000, associou-se um ITRNN (nevirapina) ou um IP (nelfinavir). A partir de 2006, o nelfinavir (NFV) foi substituído por lopinavir/ritonavir (LPV/R). O esquema AZT/3TC/LPV/R, primeira linha de tratamento para gestantes infectadas pelo HIV no Brasil desde 2006, foi substituído pelo esquema TDF/3TC/EFV em 2015 e, recentemente, o EFV foi substituído pelo RAL, conforme as novas diretrizes do PCDT (83).

Dois estudos observacionais demonstram os resultados das intervenções realizadas no CAISM/UNICAMP ao longo do tempo para redução da transmissão vertical do HIV. Uma coorte histórica de gestantes infectadas pelo HIV que tiveram parto nesta instituição no período de 1990 a 2000 mostrou redução da TV 32,3% em 1990 para 2,9% em 2000. O maior declínio foi observado com a introdução do esquema completo do PACTG 076. Não houve transmissão vertical nos casos de gestantes tratadas com múltiplas drogas neste período, e o risco de transmissão vertical foi cinco vezes maior com o aleitamento materno (92). Posteriormente, em uma segunda coorte de 452 mulheres acompanhadas no serviço entre 2000 e 2009, foi encontrada taxa de TV de 3,7%. Os fatores associados à TV foram baixa contagem de CD4, carga viral elevada, presença

de aids, curtos períodos de TARV (menor de 15 dias), coinfeções maternas (citomegalovirose e toxoplasmose), restrição de crescimento intrauterino, presença de trabalho de parto, oligoâmnio e má adesão à terapia antirretroviral (93).

Efeitos adversos maternos da terapia antirretroviral

O incremento da utilização de esquemas antirretrovirais complexos e potentes durante a gestação demonstrou ocasionar efeitos adversos tanto para a gestante quanto para o recém-nascido, inclusive durante o período da organogênese. Os efeitos adversos e a segurança dos antirretrovirais a curto e longo prazos têm sido avaliados e considerados em relação aos riscos de infecção do recém-nascido e de progressão da doença materna em diversos estudos ao longo de décadas (94-96).

Sabe-se que durante a gestação ocorrem modificações corporais secundárias às alterações hormonais, como esvaziamento gástrico e trânsito intestinal lentificados, além de náuseas e vômitos, pelo aumento da progesterona, além de outras alterações, como expansão do volume intravascular e extravascular, redução da ligação da albumina materna, indução ou inibição enzimática pelo estrógeno e progesterona, colestase pelo estrógeno, aumento do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular (97).

As alterações fisiológicas durante a gestação afetam a cinética da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos, alterando potencialmente a susceptibilidade da gestante à toxicidade aos diferentes fármacos. Estas mudanças provocam alterações farmacocinéticas, com consequente exposição reduzida à maioria das drogas durante o período gestacional, especialmente no segundo e terceiro trimestres, tais como as observadas com TDF, AZT, EFV, NVP, rilpivirine, atazanavir, fosamprenavir (FPV), LPV/R e raltegravir. No entanto, nem sempre são necessários ajustes de doses no final da gestação (98).

Reconhece-se que a gestação não leva à progressão da doença materna, mas que a mortalidade materna nas pacientes infectadas pelo HIV é maior que nas não infectadas, seja por motivos indiretos como pneumonia e tuberculose, seja por comorbidades obstétricas como sepse puerperal (99). A terapia

antirretroviral está associada à redução da mortalidade e da progressão da doença nestas pacientes (100,101).

Os efeitos adversos maternos mais frequentes e significativos estudados são as alterações hematológicas, hepáticas, dermatológicas, distúrbios do metabolismo como diabetes mellitus e dislipidemia, pré-eclâmpsia e resistência viral (102,103).

Estudo americano de 2011 com 117 gestações demonstrou efeitos adversos hematológicos, hepáticos e colestase gestacional, associados particularmente ao uso de nevirapina, zidovudina e nelfinavir. As mais altas taxas de descontinuação e substituição por eventos adversos ou intolerância ocorreram com estas mesmas drogas: nevirapina (16%), zidovudina (10%) e nelfinavir (9%), enquanto apenas 1% de lopinavir/ritonavir foi substituído, demonstrando a necessidade de se recomendarem esquemas de antirretrovirais efetivos, seguros e bem tolerados (104).

No ensaio clínico PROMISE, descrito acima, a taxa de efeitos adversos maternos foi mais alta no grupo de TARV combinada com AZT, comparada à monoterapia com AZT. Também a taxa de alterações laboratoriais moderadas a graves foi mais alta no grupo de TARV com TDF, comparada à monoterapia com AZT. Não houve diferença significativa de efeitos adversos entre os dois grupos de TARV combinada com TDF ou AZT (39).

Estudo do Reino Unido entre 2000 e 2012 com 3915 mulheres, sendo 982 (25,7%) gestantes e 14,2% com início de TARV durante a gestação, mostrou incidência de elevação das enzimas hepáticas secundária à TARV de 14,5/100 pessoas-ano entre as gestantes, comparada a 6/100 pessoas-ano entre as não gestantes, e de efeitos graves de 3,9/100 pessoas-ano entre as gestantes, comparada a 0,6/100 pessoas-ano entre não gestantes. Neste estudo, a gestação se mostrou fator de risco independente para alteração hepática e alteração hepática grave, assim como a baixa contagem de CD4 e a coinfeção com hepatites B e C. As principais medicações associadas à elevação de enzimas hepáticas foram efavirenz, maraviroque e nevirapina (105).

Estudo do Rio de Janeiro com 214 gestantes entre 2005 e 2006 mostrou ausência de efeitos adversos entre as 36 gestantes que já estavam em uso de TARV previamente à gestação e 20,2% entre as virgens de tratamento, com taxa de incidência de 70,8/1000 pessoas-mês. Os efeitos adversos mais comuns

foram: 16,3% gastrointestinais (cólicas, diarreia, náuseas e vômitos), 6,2% cutâneos (pruridos e exantema), 2,2% anemia e 1,7% hepatite. A frequência de complicações obstétricas, prematuridade, baixo peso e malformações foi baixa nesta população. Não houve efeitos adversos potencialmente fatais (106).

As principais medicações utilizadas durante a gestação são a zidovudina (AZT) e a lamivudina (3TC), ambos análogos de nucleosídeos, e o tenofovir (TDF), análogo de nucleotídeo. Sabe-se que esta classe de antirretrovirais pode estar relacionada à síndrome da lipodistrofia, na qual há lipoatrofia periférica e aumento da gordura visceral, por vezes associada a alterações metabólicas como dislipidemia e resistência à insulina. Considera-se que os antirretrovirais (ARV) aumentam a expressão de citocinas pró-inflamatórias, TNF α , IL-6 e IL-1 β , envolvidas na alteração da função de adipócitos e diminuição da adiponectina, modulador positivo da sensibilidade à insulina (107).

A toxicidade mitocondrial é efeito adverso grave e raro, relacionado principalmente aos ITRN, sendo observado também no período gestacional (108-111). Estudo recente de 35 gestantes infectadas pelo HIV, comparadas a 17 gestantes não infectadas no grupo controle, mostrou toxicidade mitocondrial genética e funcional devido ao uso de TARV, com redução dos valores de DNA mitocondrial nas mulheres infectadas pelo HIV e seus recém-nascidos expostos (112).

A zidovudina está relacionada à mielossupressão, cefaléia, hiperpigmentação cutânea, ungueal e de mucosas. A anemia pelo AZT geralmente ocorre nas primeiras 12 semanas de tratamento e está associada muito frequentemente a baixa contagem de CD4 e doença avançada (113,114).

A anemia em gestantes infectadas pelo HIV pode estar associada a diversas causas além do uso de TARV, como a doença materna avançada, a deficiência de ferro e ácido fólico, a desnutrição, as parasitoses intestinais e o aumento do volume intravascular (hemodiluição), sendo significativa causa de aumento do risco de mortalidade materna (115,116). Estudo recente com gestantes adolescentes brasileiras mostrou alta taxa de anemia e maior prevalência de anemia não tratada em gestantes infectadas pelo HIV (117). Os mais frequentes efeitos adversos relacionados ao AZT na gestação são as citopenias, mais comumente a anemia (118). Mesmo o uso de AZT não sendo a única causa de anemia na gestação, e podendo inclusive haver melhora da

anemia pelo uso de TARV, especialmente em países com recursos econômicos restritos, a anemia ainda é o efeito adverso mais frequentemente associado ao uso desta droga no período gestacional, seja em monoterapia ou em regimes combinados de TARV (119-121).

Estudo com 1070 gestantes em países da África Subsaariana (Burkina Faso, Quênia e África do Sul) entre 2005 e 2008 mostrou alta taxa de anemia (69,9%) entre as gestantes infectadas pelo HIV, com 18,1% dos casos com anemia grave (hemoglobina menor que 8g/dl). Não houve diferença nas taxas de anemia entre as mulheres que fizeram uso de AZT em esquemas de tratamento triplo prolongado ou em monoterapia de curta duração associada à dose única de nevirapina (122). Estudo conduzido na África do Sul com 408 gestantes mostrou taxa de anemia de 64,2% no terceiro trimestre, também sem diferença nas taxas de anemia entre as mulheres que fizeram uso de AZT em esquemas de tratamento triplo prolongado ou em monoterapia de curta duração associada à dose única de nevirapina. A baixa contagem de CD4 mostrou-se fator de risco associado à anemia em análise multivariada (123).

O TDF pode ocasionar comprometimento renal tubular, inclusive Síndrome de Fanconi, além de osteoporose e osteomalácia em adultos, efeito observado em pacientes que utilizaram esta droga para tratamento da infecção pelo HIV ou profilaxia pré-exposição (124,125). Durante a gestação esta droga, que compõe o regime de primeira linha de recomendação de tratamento de gestantes infectadas pelo HIV da OMS (53), apresenta alta passagem transplacentária e menor concentração sérica materna durante o período gestacional, porém sem necessidade de ajuste de dose (126).

A maioria dos estudos sobre esta droga durante a gestação não têm demonstrado efeitos adversos significativos para as gestantes. Estudo com 3508 pacientes virgens de TARV no Malawi, incluindo 90,6% mulheres e, destas, 85,2% gestantes, foi realizado para se avaliar a possibilidade de uso de TDF em esquema inicial. Este estudo mostrou apenas 1,1% de pacientes com *clearance* da creatinina (Clcr) menor que 50ml/min e, para as gestantes, os únicos fatores de risco para desenvolver Clcr menor que 90ml/min (configurando algum grau de doença renal crônica) foram índice de massa corpórea (IMC) menor que 18Kg/m² e aumento da idade, demonstrando segurança para o uso desta droga na gestação (127). Estudo na África do Sul com 1861 pacientes virgens de TARV

e elegíveis para tratamento, incluindo 238 gestantes, mostrou que estas apresentaram valores mais elevados de clearance da creatinina que as não-gestantes e os homens. Os resultados mostraram também taxa de apenas 1% de disfunção renal moderada e nenhuma grave, comparada a 7% dos demais grupos (128).

Em estudo do Reino Unido com 105 gestações entre 2010 e 2013, o TDF foi utilizado em 67,6% dos casos, sendo 57,7% deles com início durante a gestação. Todas as gestantes mantiveram Clcr acima de 90ml/min até seis semanas após o parto, exceto uma, que apresentou Clcr de 60 ml/min (129). Revisão sistemática de 2013 não demonstrou aumento de eventos colaterais associados ao TDF e aumento de toxicidade mitocondrial nas gestantes infectadas pelo HIV, nem aumento do risco de teratogenicidade, alteração óssea ou do crescimento nas crianças expostas *in utero* (130).

Com relação a outros ITRN, a associação estavudina/didanosina (d4T/ddI) já é contraindicada há anos por risco de neurotoxicidade, acidose láctica e lipoatrofia, tendo sido o d4T abolido do uso em pacientes infectados pelo HIV e, o ddI, contraindicado na gestação (83).

Em relação aos ITRNN, a medicação mais amplamente utilizada na gestação é a nevirapina (NVP). Porém, o uso desta medicação em gestantes, em especial com CD4 maior ou igual a 250 células/mm³, apresenta-se controverso, devido ao maior risco de hepatotoxicidade e alergia (131,132). Estudo de troca de LPV/R e EFV (utilizados durante a gestação) para NVP após final da amamentação mostrou persistência do risco aumentado de alergia nos casos de nadir de CD4 maior de 250 células/mm³ (133).

Em ensaio clínico (PACTG 1022) com 38 gestantes aleatorizadas para uso de esquemas ARV com NVP ou NFV, houve um caso de insuficiência hepática fulminante com NVP, e todos os casos de efeitos adversos com CD4 maior que 250 células/mm³ estiveram relacionados a esta mesma droga (134).

Alterações em enzimas hepáticas foram observadas em 12% de 703 mulheres expostas à TARV com NVP, assim como 2,5% de exantema e oito casos de Síndrome de Stevens-Johnson (135). Um estudo sueco mostrou que d4T, NVP, 3TC e ddI estão entre as 21 drogas que mais causam fatalidades por toxicidade hepática (136).

Estudo brasileiro de 2006 avaliou os efeitos adversos da NVP em 197 gestantes e relatou taxa de 5,5% de toxicidade, 4,5% de exantema com apenas um caso de Síndrome de Stevens-Johnson, e 1,5% de hepatotoxicidade, com um caso grave. Também descreve o vírus da hepatite C como único fator de risco para toxicidade pela droga (137). Outro estudo relatou a ocorrência de exantema em 16% e hepatotoxicidade em 4,5% associados à NVP. Todos os casos de elevação de enzimas hepáticas ocorreram em mulheres com CD4 maior ou igual a 250 células/mm³ (131). Revisão sistemática da África do Sul com 2663 gestantes também demonstrou aumento do risco de toxicidade geral e hepatotoxicidade severa pela NVP em mulheres com CD4 maior ou igual a 250 células/mm³ (138).

Por outro lado, recentes revisão sistemática e metanálise de 3582 gestantes de 14 países mostraram frequência de 3,6% de hepatotoxicidade severa, 3,3% de exantema severo e 6,2% de descontinuação do uso da NVP. No entanto, estes resultados foram comparáveis às frequências observadas na população adulta geral e entre as mulheres não gestantes incluídas no estudo. Entre as gestantes com CD4 maior que 250 células/mm³, houve tendência não significativa de aumento da probabilidade de eventos adversos cutâneos gerais e severos e maior risco de troca do esquema ARV por efeito colateral (139). Resultados semelhantes foram obtidos em uma coorte de 612 pacientes (153 gestantes) na Filadélfia, em que a gestação não foi fator de risco para efeitos adversos relacionados aos antirretrovirais (140), e em uma coorte de 1229 gestantes em Boston, em que 17,7% das gestantes do estudo foram expostas à nevirapina e não houve aumento do risco de alterações hepáticas comparativamente a outros antirretrovirais, em análise multivariada (141), embora tenha sido demonstrado aumento do risco de hepatotoxicidade em gestantes em uso de qualquer esquema ARV comparativamente às não gestantes, em estudo anterior do mesmo grupo (142).

Estudo do Rio de Janeiro com 214 gestantes entre 2005 e 2006 mostrou taxas de hepatotoxicidade em mulheres que iniciaram NVP na gestação de 2,7%, de exantema de 10,2% e de descontinuação do uso de NVP de 9,6%. A média de CD4 nesta coorte foi de 457 células/mm³ (106). A coinfeção com hepatite B ou C esteve associada ao aumento de risco de toxicidade hepática em pacientes tratadas com a NVP (137,143,144).

O uso de efavirenz (EFV) em esquemas antirretrovirais para adultos infectados pelo HIV é bastante disseminado há anos, em especial pela comodidade posológica associada à pílula única. Os efeitos colaterais mais estudados desta droga em adultos são os distúrbios neuropsiquiátricos (145). Há estudos que mostram aumento de risco de suicídio em pacientes em uso EFV (146) e aventam sua substituição por inibidores da integrase (147), enquanto outros estudos questionam esta associação (148,149).

Na gestação, antes temeroso e contraindicado devido a suposto risco de aumento de malformações congênitas, o uso do EFV foi liberado e oficializado pela OMS em 2013 (53). Desde então, esta droga tem composto esquemas de TARV na gestação de diversos países, incluindo o Brasil, de 2015 a 2017, quando foi substituído pela classe dos inibidores da integrase (83,89).

Em relação aos inibidores da protease (IP), sabe-se que esta classe de antirretrovirais pode provocar alterações no metabolismo dos lipídios, síndrome metabólica, lipodistrofia, alteração no metabolismo dos carboidratos e aumento do risco cardiovascular em pacientes infectados pelo HIV (150-153). Durante a gestação, alguns estudos demonstraram que as mulheres em uso de IP também apresentaram maiores taxas destas alterações, além de diabetes e pré-eclâmpsia (103,154-156).

O risco aumentado de diabetes em gestantes infectadas pelo HIV é controverso. O seu risco aumentado em mulheres em uso de IP foi demonstrado em estudo brasileiro com 45 gestantes em uso de TARV (25 com nelfinavir) e 12 gestantes no grupo controle: os resultados mostram aumento do risco de DM entre 1 e 7% e, de intolerância a carboidratos, entre 16 a 61% nas pacientes em uso de IP (157). Em ensaio clínico multicêntrico aleatorizado com 1407 mulheres, a taxa geral de diabetes gestacional foi de 2,1%, enquanto para uso de IP foi de 4,6% (158). Estudo espanhol com 669 gestantes em uso de TARV, 41% em uso de IP, mostrou taxa de diabetes gestacional de 7%, sendo o uso de IP e a idade os únicos fatores de risco associados (159).

Por outro lado, há estudos que não encontraram associação entre uso de IP e diabetes gestacional (160). Estudo recente com 149 gestantes em uso de TARV, sendo 93,7% com IP, mostrou taxa de 2,8% de intolerância a carboidrato e 2,1% de diabetes gestacional, sem diferença entre os casos que utilizaram IP ou outras classes de TARV (161).

Estudo italiano com 248 gestantes em uso de TARV mostrou aumento dos valores de colesterol e, principalmente de triglicerídeos, do primeiro para o terceiro trimestres, nas pacientes em uso de IP, em relação a outras classes de medicações (162). Estudo do mesmo grupo com 149 mulheres mostrou que a lipodistrofia, além do uso de IP, esteve associada ao desenvolvimento de hipertrigliceridemia na gestação (163).

As pesquisas sobre o risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia em mulheres infectadas pelo HIV são controversas. Na era pré-TARV combinada, foi demonstrada menor probabilidade desta complicação nas mulheres infectadas pelo HIV do que nas não infectadas. Por outro lado, mulheres em uso de TARV combinada parecem apresentar taxas semelhantes ou mais altas que as mulheres não infectadas pelo HIV, sugerindo um papel significativo da TARV. Em 2002 e 2003, estudo de coorte já demonstrava aumento do risco de pré-eclâmpsia associado ao uso de terapia antirretroviral tripla, quando comparada ao não uso de TARV, com taxas mais baixas e semelhantes entre mulheres sem TARV e não infectadas pelo HIV (164).

Estudo de coorte espanhol, realizado entre 1985 e 2003, mostrou aumento da taxa de pré-eclâmpsia de 0 para 109,8 e, de óbito fetal, de 7,7 para 61 por 1000 partos, entre os períodos 1985-2000 e 2001-2003, em gestantes infectadas pelo HIV. Os fatores de risco para estes dois desfechos nas gestantes em geral foram infecção pelo HIV, gestação múltipla, multiparidade e tabagismo. Já nas mulheres infectadas pelo HIV, os fatores de risco foram início de TARV antes da gestação e tabagismo (165).

Em ensaio clínico realizado em Botsuana, 722 mulheres infectadas pelo HIV e virgens de TARV foram tratadas com antirretrovirais conforme CD4 basal. Quando CD4 menor que 200 células/mm³, utilizaram AZT/3TC/NVP e, quando CD4 maior ou igual a 200 células/mm³, foram aleatorizadas para usar AZT/3TC/ABC ou AZT/3TC/LPV/R. A análise multivariada demonstrou associação entre pré-eclâmpsia e os níveis de fator de crescimento placentário mais baixos antes da TARV e a carga viral maior ou igual a 100.000 cópias/ml no início do uso da TARV (166).

Por outro lado, estudo canadense com 91 gestantes infectadas pelo HIV e em TARV, comparadas com 273 não infectadas, não mostrou aumento de risco de pré-eclâmpsia, prematuridade ou crianças pequenas para idade gestacional

relacionado ao uso de TARV (167). Estudo de caso-controle com 280 mulheres infectadas pelo HIV, pareadas por idade, paridade e origem geográfica com 560 soronegativas, para avaliar as complicações vasculoplacentárias, não mostrou diferença nos casos de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intrauterino nestas mulheres. Não houve associação destes três eventos com a TARV utilizada (168). Da mesma forma, revisão sistemática e metanálise recentes com 28 estudos para avaliar as desordens hipertensivas na gestação não demonstraram associação entre a infecção pelo HIV e a hipertensão induzida pela gestação, a pré-eclâmpsia ou a eclâmpsia. No entanto, não foi analisada relação com o uso de terapia antirretroviral devido aos vieses entre os estudos (169). Já estudo da África do Sul com 1093 gestantes infectadas pelo HIV em uso de TARV (monoterapia ou tripla terapia) e 1173 não infectadas mostrou redução do risco de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia nas mulheres infectadas pelo HIV (170).

Os principais IP estudados na gestação são o nelfinavir (NFV), o lopinavir/ritonavir (LPV/R), o atazanavir/ritonavir (ATV/R) e, mais recentemente, o darunavir/ritonavir (DRV/R). Todos apresentam baixa passagem transplacentária (154).

O NFV, bastante utilizado na gestação até 2006, foi retirado do mercado e substituído por lopinavir/ritonavir (LPV/R), afastando-se o risco de exposição a doses subterapêuticas de NFV no terceiro trimestre de gestação, principalmente se associadas à carga viral materna maior que 100.000 cópias/ml (171,172).

O LPV/R mostrou-se bastante efetivo para o controle virológico durante a gestação. Em estudo com pacientes não gestantes, o uso desta medicação resultou em rápido e significativo declínio da carga viral após três semanas (173). Por outro lado, houve diversos estudos sobre sua utilização durante a gestação, em particular para averiguação e adequação de doses. Estudo de 2006 com 17 pacientes demonstrou que a mesma dose utilizada em adultos (lopinavir 400mg/ritonavir 100mg, duas vezes ao dia), se usada em gestantes, resultou em níveis de LPV menores do que aqueles demonstrados em adultos, sem diferença no nível de RTV. Além disso, demonstrou que a passagem transplacentária dessas drogas é muito pequena (174).

Estudo mais recente da Coorte Suíça sobre farmacocinética do lopinavir, realizado através da dosagem das concentrações séricas total e livre da droga

em mulheres infectadas pelo HIV, sendo 42 gestantes e 37 não gestantes, demonstrou redução moderada da concentração total do LPV, sem redução proporcional da fração livre durante a gestação, comparativamente ao momento do parto e pós-parto. O nadir da concentração sérica demonstrado durante o parto não ocasionou dosagem insuficiente da fração livre do lopinavir nas gestantes naïve. Desta forma, não aumentar a dose no terceiro trimestre favoreceria a redução da toxicidade associada a esta medicação (175).

Ensaio clínico aleatorizado realizado em Uganda, comparando uso de LPV/R e EFV na gestação e puerpério em 389 mulheres infectadas pelo HIV, não mostrou diferença nos efeitos adversos relacionados às duas drogas, tais como anemia, neutropenia, prematuridade, baixo peso e mortalidade neonatal. Por outro lado, as gestantes que utilizaram EFV apresentaram maior supressão virológica no momento do parto do que as em uso de LPV/R, embora esta diferença tenha se extinguido após um ano do parto (176). Estudo italiano com 428 gestações para comparar uso de LPV (322 casos) e ATV (106 casos) não observou diferença significativa em prematuridade, baixo peso, alteração no metabolismo da glicose e ganho de peso entre os grupos. As gestantes que utilizaram LPV apresentaram mais dislipidemia (colesterol total e triglicerídeos) e, as que utilizaram ATV, apresentaram mais hiperbilirrubinemia (177).

O ATV permanece como um dos IP mais utilizados no tratamento das gestantes infectadas pelo HIV no mundo, juntamente com o LPV. Revisão sistemática do uso de ATV/R em mulheres infectadas pelo HIV demonstrou que esta droga foi segura, efetiva e opção durável de tratamento para estas mulheres, grávidas ou não (178). Outra revisão sistemática do uso de ATV/R na gestação não mostrou aumento dos casos de hiperbilirrubinemia neonatal ou de TV do HIV nas mães com adesão ao tratamento antiretroviral (179). Ensaio clínico europeu de farmacocinética do ATV/R durante o terceiro trimestre de gestação mostrou redução de exposição a esta droga de 34%, independente da associação com TDF, porém sem necessidade de ajuste de doses para as mulheres virgens de tratamento. Apenas uma criança apresentou malformação, provavelmente não associada ao ATV. Não houve TV do HIV neste estudo (180). Estudo de coorte francês de farmacocinética do ATV/R, avaliando 103 gestantes entre 2006 e 2013, não mostrou diferença de exposição a esta droga nos três trimestres gestacionais e no período pós-parto, não havendo necessidade de

ajuste de dose. Houve apenas um caso de hiperbilirrubinemia materna grave, dezesseis recém-nascidos prematuros e nenhum caso de hiperbilirrubinemia neonatal ou casos de TV do HIV (181).

Outro IP utilizado mais recentemente na gestação é o darunavir (DRV) e seus estudos mostram segurança e efetividade (182). Estudo de farmacocinética do DRV/R na gestação mostrou menor concentração sérica desta droga, porém sem necessidade de ajuste de dose. Houve aumento da contagem de CD4 e apenas um caso de alteração hepática grave materna. Houve quatro casos de prematuridade e nenhum caso de TV do HIV neste estudo (183). Ensaio clínico europeu de farmacocinética do DRV/R durante o terceiro trimestre de gestação mostrou redução de exposição a esta droga de 22 a 34%. Houve seis casos (25%) de crianças pequenas para idade gestacional (PIG), bem acima da taxa nacional americana de referência (7,3%). Não houve caso de malformação congênita ou TV do HIV neste estudo (184).

Uma nova classe de drogas antirretrovirais, os inibidores da integrase (INI), em especial o de primeira geração raltegravir (RAL), vem sendo utilizada mais recentemente para compor esquemas antirretrovirais potentes para pacientes com diagnóstico tardio do HIV durante a gestação e/ou apresentação tardia para início do pré-natal e uso de TARV. O uso desta droga tem demonstrado alta passagem transplacentária e acúmulo efetivo nas secreções cervicovaginais. Como efeitos protetores desta droga, se descrevem a rápida queda e supressão da carga viral materna (185-188), além da eliminação mais prolongada no recém-nascido, fatores fundamentais no período periparto para redução do risco de TV do HIV (188).

Ensaio clínico aleatorizado duplo-cego, com 566 pacientes nos cinco continentes, realizado para avaliação de não inferioridade de RAL em relação ao EFV, mostrou que ambas as drogas foram efetivas para supressão de carga viral, porém mais rapidamente com o uso do RAL. Os efeitos adversos foram mais frequentes com uso do EFV, porém sem gravidade para as duas drogas (189). A avaliação posterior deste estudo mostrou maior elevação de CD4, menor ocorrência de efeitos adversos e menor suspensão de tratamento por efeito adverso com o uso de RAL (147).

Há diversos estudos sobre tolerabilidade e segurança do uso de RAL na gestação. Estudo de coorte americano entre 2009 e 2015 avaliou 101 gestantes

infectadas pelo HIV, sendo que 39% utilizaram RAL como esquema inicial ou adicional ao esquema prévio em uso. Houve queda de um log de carga viral em média sete dias após o início de RAL e 11 dias com uso de outras medicações, demonstrando a rápida queda da carga viral e proteção contra a TV do HIV com uso desta droga (190). Estudo brasileiro avaliou o uso de RAL em 14 gestantes infectadas pelo HIV que se apresentaram para início de pré-natal após 34 semanas de gestação e com carga viral plasmática detectável. Não houve efeito adverso materno ou complicação obstétrica. Também não houve efeitos adversos neonatais ou alterações laboratoriais significativas até os seis meses de vida. Houve apenas um caso de transmissão do HIV, provavelmente intrauterina (191). Estudo canadense com 11 gestantes que utilizaram RAL após 28 semanas de gestação, por início tardio de pré-natal ou carga viral detectável periparto, mostrou excelente resposta com nove pacientes com carga viral indetectável no parto. Houve apenas um caso de alteração hepática materna e um caso de malformação congênita (hidronefrose, nevo cutâneo e duplicidade de mamilo). Não houve TV do HIV neste estudo (192). Ensaio clínico europeu com 22 gestantes infectadas pelo HIV em uso de RAL (68% com início durante a gestação) avaliou a farmacocinética desta droga no terceiro trimestre. O estudo demonstrou redução da exposição à droga no período, sem consequências clínicas, além de 86% de carga viral indetectável periparto. Não houve efeitos colaterais maternos. Houve três casos (14%) de RN pequenos para idade gestacional, acima da taxa nacional americana de 7,3%. Não houve malformação congênita ou TV do HIV neste estudo (193).

Revisão recente de artigos observacionais entre 2001 e 2015 com 278 pares mães-crianças demonstrou a eficácia e a segurança do uso de RAL em gestantes, tanto em esquemas de primeira linha quanto em terapia de resgate em casos de multirresistência viral ou em início tardio de pré-natal, corroborando a indicação desta droga como primeira linha de tratamento nas recomendações internacionais (188).

Desta forma, os inibidores de integrase são atualmente as drogas de primeira linha para composição de esquema inicial de tratamento também no Brasil, tanto o raltegravir para gestantes (83) quanto o dolutegravir para adultos infectados pelo HIV (194).

Efeitos adversos neonatais da terapia antirretroviral

Os efeitos adversos neonatais e a segurança da exposição à terapia antirretroviral materna durante a gestação vêm sendo demonstrados ao longo dos anos, sendo mais frequentemente estudadas as alterações hematológicas, hepáticas e mitocondriais, prematuridade e baixo peso, mortalidade, retardo de crescimento e desenvolvimento, malformações congênitas e resistência viral (195).

A exposição das crianças aos antirretrovirais maternos pode ser demonstrada pela presença destas drogas no mecônio. Estudo de 598 amostras de mecônio de crianças não infectadas pelo HIV avaliou a presença de 20 medicações antirretrovirais e demonstrou aumento da concentração de algumas drogas com o aumento da idade gestacional e a exposição no segundo e terceiro trimestres (196).

Significativo estudo de vigilância de toxicidade pediátrica (*Surveillance Monitoring for ART Toxicities - SMARTT*) da *Pediatric HIV/AIDS Cohort Study* (PHACS), incluindo 22 locais nos EUA e Porto Rico e publicado recentemente, mostrou dados preocupantes, apesar da baixa ocorrência de efeitos adversos graves. Foram avaliados alteração metabólica, de crescimento e desenvolvimento, cardíaca, neurológica e de linguagem em mais de 3500 crianças expostas à TARV *in utero* e não infectadas pelo HIV materno. Vários antirretrovirais foram significativamente associados a alterações específicas, como a zidovudina à alteração metabólica, estavudina no primeiro trimestre à alteração de linguagem, didanosina mais estavudina à alteração de neurodesenvolvimento. Houve aumento da taxa de prematuridade com uso de IP no primeiro trimestre. Apesar do não aumento das anomalias congênitas associadas ao uso de TARV no primeiro trimestre, foi demonstrado significativo aumento destes achados com a exposição a atazanavir, ritonavir e didanosina mais estavudina. Tenofovir foi associado à redução da massa óssea no período neonatal e redução do tamanho e circunferência cefálica com um ano de idade. Sobre o neurodesenvolvimento com um ano de idade, a exposição a atazanavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir e tenofovir foi associada a menor desempenho, porém sem alteração aos cinco e 13 anos de idade. Atazanavir e saquinavir

foram associados a atraso de linguagem com um ano de idade, não mantida aos dois anos (197).

Sobre as alterações hematológicas e hepáticas secundárias à exposição intrauterina à TARV materna, estudos têm demonstrado resultados semelhantes desde a introdução da profilaxia para a TV do HIV (198).

Estudo brasileiro de 2007 com 52 crianças nascidas de três grupos de gestantes: grupo controle de gestantes não infectadas pelo HIV, um grupo de gestantes infectadas pelo HIV em uso de monoterapia com AZT e outro em uso de TARV com AZT/3TC/NFV. Não houve TV do HIV; também não foi observada hepatotoxicidade ou aumento de amilase entre as crianças, não havendo diferença significativa entre os grupos (199). Estudo do mesmo grupo em 2006 avaliou a toxicidade hematológica da TARV materna através de coleta de amostra de sangue de cordão ao nascimento e observou níveis de hemoglobina menores entre RN expostos ao esquema combinado com NFV, em relação aos grupos controle (mulheres não infectadas pelo HIV) e em monoterapia com AZT. Não houve diferença em relação às séries plaquetária e linfocitária (200). Entre 503 crianças não infectadas expostas à TARV intrauterina em outro estudo brasileiro, observou-se 63% de alteração de enzimas hepáticas e 24% de hemoglobina, a maioria leve a moderada. Quanto às alterações nas enzimas hepáticas, foram mais frequentes nos grupos com TARV combinada (65% com ITRNN e 69% com IP) do que nos esquemas com mono ou dupla terapia com ITRN (44%). Já as alterações nos valores de hemoglobina foram mais frequentes no grupo em uso de um ou dois ITRN (30%) do que com esquema combinado com IP (17%). A maior parte das alterações regrediu após seis meses de idade. Nesse estudo, 7% das crianças apresentaram baixo peso ao nascer, 3% neutropenia, 2% linfopenia e 2% plaquetopenia (201).

Efeitos adversos hematológicos também foram estudados em 221 crianças não infectadas e expostas à TARV materna e foram observadas 54% de anemia e 40% de neutropenia. TARV com ITRNN ou IP apresentou-se como risco independente para anemia e neutropenia durante os três primeiros meses de vida, sendo maior do que o risco da mono ou dupla terapia com ITRN para anemia. Plaquetopenia significativa não foi observada, mas 60% das crianças apresentaram trombocitose (202).

Estudo de Botsuana avaliou ocorrência de anemia grave entre 1719 crianças de três grupos: expostas à TARV materna na gestação e durante o aleitamento materno e uso de AZT neonatal, expostas ao AZT materno durante a gestação e o aleitamento materno e AZT neonatal, expostas ao AZT materno durante a gestação e AZT neonatal, em aleitamento artificial. As crianças expostas aos esquemas maternos de TARV combinada apresentaram maior risco de anemia grave do que os demais grupos. Onze crianças (0,6%) necessitaram de transfusão de concentrado de hemácias por anemia sintomática (203).

Avaliação de um estudo americano de 1997 a 2009 com 147 crianças não infectadas pelo HIV comparou a profilaxia neonatal de crianças que receberam monoterapia com AZT e as com terapia tripla (maioria com AZT/3TC/NVP). Os efeitos adversos ocorridos com as de terapia tripla e as de AZT foram, respectivamente: neutropenia 55% e 39%; anemia 50% e 39%; plaquetopenia 0 e 3%; elevação de aspartato aminotransferase (AST) 3% e 3%; elevação de alanina aminotransferase (ALT) 0 e 1%; hiperbilirrubinemia 19% e 42%. Anemia ocorreu mais frequentemente em crianças que receberam profilaxia com três drogas comparadas com as que receberam AZT em monoterapia (63% e 39%). Todos os casos de anemia na terapia tripla foram leves. No geral, 75% das crianças em terapia tripla e 66% em monoterapia desenvolveram efeitos adversos leves; 17% delas desenvolveram efeitos graves, sem diferença significativa entre os grupos. Apesar de a maioria dos efeitos adversos serem típicos da toxicidade do AZT, a combinação de AZT/3TC/NVP aumentou a frequência de anemia mais grave (204).

Reconhece-se que o aumento da complexidade dos esquemas de TARV maternos se correlacionam com o aumento do risco de efeitos adversos hematológicos e hepáticos neonatais. Estudo recente de coorte do mesmo grupo americano citado acima, entre 1997 e 2009, com 158 crianças, avaliou os efeitos adversos secundários à exposição à TARV materna. Os esquemas de TARV mais utilizados foram os que incluíam zidovudina (63%), lamivudina (80%), lopinavir/ritonavir (37%), nelfinavir (26%) e atazanavir (10%). Ao nascimento, anemia ocorreu em 9% das crianças, neutropenia em 25%, plaquetopenia em 4% e elevação das enzimas hepáticas em 16%. Com quatro semanas de vida, as taxas correspondentes destes efeitos adversos foram 42%, 42%, 2% e 3%,

respectivamente. Efeitos adversos graves excederam 2% apenas para neutropenia (13% ao nascimento; 9% com quatro semanas). Comparadas às crianças expostas a lopinavir/ritonavir, as crianças expostas a nelfinavir e atazanavir apresentaram cinco e quatro vezes maior incidência de efeitos adversos ao nascimento, respectivamente. As crianças prematuras (17%) apresentaram maior risco para efeitos adversos de qualquer grau, especialmente graves, tanto ao nascimento quanto com quatro semanas de vida (205).

Estudo recente de coorte europeu para avaliar alteração hematológica em crianças expostas à TARV materna até um ano de vida comparou dois períodos de exposição P1 (2000-2001) e P2 (2007-2013) e demonstrou menor ocorrência de anemia e neutropenia no segundo período, com maior frequência de efeitos adversos com o uso de esquemas com AZT (206). De forma semelhante, estudo da Nigéria com 126 crianças não infectadas pelo HIV mostrou redução da hemoglobina, hematócrito, leucócitos e neutrófilos em crianças expostas ao HIV materno e às drogas antirretrovirais utilizadas na gestação (207). Há estudo mostrando melhora da anemia em crianças expostas através da suplementação vitamínica (208).

A avaliação hepática de crianças expostas ao ATV materno mostrou hiperbilirrubinemia materna em quase todas as gestantes (graves em cinco casos) e concentrações neonatais bem acima das maternas. Cinco RN apresentaram icterícia com necessidade de fototerapia e tiveram recuperação sem dano hepático e sem sequela (209). Trabalho realizado no Quênia comparou a ocorrência de toxicidade dermatológica, hepática e de hiperbilirrubinemia em crianças expostas à TARV materna com diferentes esquemas de NVP e NFV e mostrou aumento do risco de exantema nas crianças cujas mães utilizaram NVP, o que não foi observado para alteração de enzimas hepáticas e de bilirrubinas (210). Análise de dados de um estudo recente espanhol para avaliação de alteração hepática em 160 RN expostos à TARV materna (88 a esquemas com NVP e 71 a esquemas com IP) não mostrou hepatotoxicidade entre as crianças expostas. Não houve diferença em relação aos esquemas de TARV utilizados pelas gestantes (211).

A toxicidade mitocondrial associada à TARV materna vem sendo bastante estudada nos RN expostos. Trata-se de processo associado à inibição da DNA polimerase humana com redução da produção do DNA mitocondrial e prejuízo

da cadeia respiratória, com acúmulo de metabólitos do estresse oxidativo, principalmente secundário ao uso dos ITRN. Apresenta-se como múltiplas formas, desde a hiperlactatemia assintomática até acidose láctica, neuropatia, cardiomiopatia, miopatia, lipoatrofia, pancreatite e supressão da medula óssea. Porém, as consequências clínicas destas alterações ainda estão sob análise (212-214).

Os estudos sobre prematuridade e baixo peso em crianças expostas à TARV materna demonstram resultados por vezes conflitantes, considerando que a doença avançada materna, carga viral plasmática e genital, além de fatores socioeconômicos, idade materna, índice de massa corpórea (IMC), etnia, tabagismo, uso de drogas ilícitas, gestação múltipla, parto prematuro anterior, infecção intrauterina e vaginose bacteriana podem também elevar o risco de prematuridade e baixo peso (215,216).

A análise de 20 maternidades de referência no país mostrou taxa de prematuridade de 12,3% para a população geral, com os seguintes fatores de risco associados: parto prematuro anterior, gestação múltipla, insuficiência istmocervical, malformação fetal, polidrâmnio, sangramento vaginal e aborto prévio (217). Metanálise recente mostrou associação significativa entre a infecção materna pelo HIV e a ocorrência de prematuridade e baixo peso. Não houve relação destes desfechos com uso de TARV (218).

Considera-se atualmente que a redução dos níveis de progesterona materna secundária à menor produção trofoblástica em gestantes em uso de IP correlaciona-se diretamente com o peso fetal e poderia explicar os desfechos gestacionais de prematuridade, baixo peso e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (219).

Em 2006, estudo publicado com 999 gestantes que receberam ARV (492 com monoterapia, 373 TARV combinada com IP e 134 sem IP) e 338 que não receberam ARV mostrou que somente no grupo com IP houve maior risco de prematuridade. Não houve diferenças quanto a baixo peso ao nascer e natimortalidade (220).

Metanálise de 14 estudos americanos e europeus sobre uso de TARV e o risco de parto prematuro observou que a TARV, quando analisados os esquemas em conjunto, não aumentou o risco de prematuridade, assim como quando se comparou monoterapia com terapias combinadas. O uso de

esquemas com IP e o uso de TARV antes da concepção e precocemente na gestação elevaram o risco de prematuridade (221).

Estudo de coorte americana de crianças expostas não-infectadas pelo HIV materno mostrou que, entre 1869 RN, houve 18,6% de prematuros (10,2% de parto prematuro espontâneo) e 7,3% de PIG. Em 89% das gestações, as mulheres utilizaram esquemas de TARV combinada. A análise mostrou que as mulheres que utilizaram esquemas com IP no primeiro trimestre apresentaram risco significativamente maior para prematuridade que as que utilizaram ITRNN ou ITRN apenas. Não houve aumento de risco quando o início da TARV foi a partir do segundo trimestre. Não houve associação entre crianças PIG e exposição à TARV materna (222).

Estudo de 12.780 desfechos gestacionais de mulheres inseridas no *Antiretroviral Pregnancy Registry* dos EUA de 1989 a 2013 mostrou 96,1% de nascidos vivos, com 16,4% de baixo peso e 12,3% de prematuros entre as mulheres que utilizaram AZT na gestação, além de 85,8%, 14,1% e 12,4%, respectivamente, entre as mulheres não expostas a AZT no período. O risco de baixo peso ao nascimento foi significativamente maior entre as pacientes que utilizaram esquemas contendo AZT na gestação (223). Estudo semelhante do mesmo grupo americano, comparando esquemas com e sem ABC e com e sem 3TC na gestação, mostrou apenas que as mulheres que utilizaram 3TC apresentaram menor risco de prematuridade (224).

Estudo de coorte mais recente da Universidade de Harvard realizado na Tanzânia, entre 2004 e 2011, avaliou 3314 gestantes infectadas pelo HIV: 452 não utilizaram TARV na gestação, 1768 utilizaram monoterapia com AZT e 1094 utilizaram TARV combinada (47% no início na gestação). A taxa geral de prematuros foi de 26% e, de muito prematuros, foi de 10%. Entre as gestantes que utilizaram AZT em monoterapia, a prematuridade foi de 27%; entre as que iniciaram TARV na gestação, foi de 26% e, entre as que já usavam TARV antes da gestação, 38%. Comparado à monoterapia com AZT, o início de TARV antes da gestação foi associado a maior risco de ocorrência de prematuros e muito prematuros. Comparado ao início de TARV durante a gestação, o uso prévio à gestação foi associado a maior risco de prematuros e muito prematuros. A taxa geral de PIG foi de 21% e, de muito PIG, foi de 12%. A taxa de recém-nascidos muito PIG foi de 9% nos casos de monoterapia com AZT, 15% entre as que

iniciaram TARV na gestação e 16% entre as que já usavam TARV antes da gestação. O início de TARV durante a gestação aumentou em 47% o risco de crianças muito PIG. A ocorrência de baixo peso foi maior entre as mães que iniciaram TARV na gestação e as que já usavam TARV antes da gestação, comparadas à monoterapia com AZT. Entre as gestantes que utilizaram esquemas com IP, a taxa de prematuridade foi de 25% e, a de PIG, foi de 13%. O uso de EFV também foi associado a maior risco de prematuridade quando comparado a NVP (96).

O ensaio clínico PROMISE, descrito acima, mostrou que o baixo peso foi mais frequente nos grupos com TARV combinada comparado à monoterapia com AZT. Prematuridade foi mais frequente no grupo de TARV com AZT comparada à monoterapia com AZT. A TARV com TDF foi associada à maior taxa de parto muito prematuro e morte neonatal precoce comparada à TARV com AZT. A taxa de sobrevivência livre de HIV foi mais alta entre as crianças cujas mães utilizaram TARV combinada com AZT comparada ao grupo que utilizou TDF (39).

No entanto, outros autores americanos questionaram a associação entre uso de TARV e prematuridade (225-227). Estudo americano entre 1984 e 2014 analisou 1004 gestações: 597 receberam esquemas com IP, 230 esquemas sem IP e 177 não receberam TARV. Não houve diferença na taxa de prematuridade entre os grupos que receberam esquemas com (14%) ou sem IP (13%). Não houve diferença na ocorrência de crianças PIG entre os três grupos. O uso de IP foi associado à maior queda de carga viral durante a gestação (228).

Vários grupos europeus também vêm estudando associações entre o uso de TARV e desfechos gestacionais (229). Um trabalho inglês observou taxa de prematuridade de 14% em 211 gestantes e maior risco de parto prematuro em gestantes que iniciaram TARV na gravidez (230). Outro estudo do Reino Unido e Irlanda de 2007 com 4445 casos evidenciou taxa de prematuridade maior entre mulheres com TARV potente (14%) do que com mono ou dupla terapia (10%), fato ainda mais evidente quando analisados nascimentos antes de 35 e 32 semanas. Não houve diferença quanto à presença ou não de IP nos esquemas. Além de prematuridade, a TARV combinada também se associou a maior risco de baixo peso e natimortalidade (231). Estudo posterior do mesmo grupo, com 19.585 crianças dos EUA e da Europa expostas à TARV materna entre 1990 e

2006, mostrou que o uso de TARV combinada foi associado a 1,5 maior risco de prematuridade comparada à terapia dupla (232).

A análise de dados de estudo da Coorte Francesa da *Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) French Perinatal Cohort*, com 13271 crianças expostas de 1990 a 2009, mostrou aumento da prematuridade de 9,2% no período 1990-1993 (sem terapia) e 9,6% no período 1994-1996 (monoterapia com zidovudina) para 12,4% no período 1997-1999 (dupla terapia com ITRN) e 14,3% no período 2005-2009 (tripla terapia). A prematuridade foi associada à TARV combinada quando comparada à monoterapia com AZT. No período 2005-2009, a taxa de prematuridade foi maior com uso de IP associado a ritonavir (lopinavir/ritonavir) comparado a IP sem ritonavir (nelfinavir), iniciados durante a gestação (233).

A maioria dos estudos africanos mostram associação entre TARV materna e prematuridade e baixo peso. O primeiro ensaio clínico aleatorizado de Botsuana para avaliação de prematuridade e uso de IP na gestação comparou gestantes que iniciaram diferentes esquemas antirretrovirais entre 26 e 34 semanas: 267 gestantes utilizaram zidovudina/lamivudina/lopinavir/ritonavir e 263 utilizaram abacavir/zidovudina/lamivudina. O uso de esquema com IP se mostrou o maior fator de risco para prematuridade neste estudo (234). Outra coorte de Botsuana com 33.148 mulheres, sendo 9504 (30%) infectadas pelo HIV, demonstrou que a infecção pelo HIV foi associada à ocorrência de natimorto, prematuro, pequeno para idade gestacional (PIG) e óbito neonatal. As mulheres que já utilizavam TARV previamente à gestação apresentaram maior risco para natimorto, PIG e prematuro. Em relação às mulheres que iniciaram ARV na gestação, o uso de TARV combinada esteve associado a maior risco de natimorto, prematuro e PIG quando comparado a mulheres em monoterapia com AZT. A contagem de CD4 baixa foi independentemente associada a natimorto e PIG, e a hipertensão gestacional esteve associada a natimorto, prematuro e PIG (235). Outro estudo, realizado também em Botsuana e por mesmo grupo, com 99 natimortos, sendo 62 provenientes de mulheres infectadas pelo HIV (34% desde a concepção, 8% em TARV combinada iniciada na gestação, 23% em monoterapia com AZT iniciada na gestação e 35% sem antirretroviral), demonstrou apenas dois casos de TV (2,3%) em mulheres sem uso de esquemas combinados. Os principais fatores associados à natimortalidade

foram a hipertensão e a insuficiência placentária, mais comuns em mulheres em uso de TARV combinada (236). Posterior estudo de Botsuana comparou desfechos gestacionais de dois períodos diferentes: 2009-2011 quando se recomendava zidovudina a partir de 28 semanas para CD4 maior ou igual a 350 células/mm³ e TARV combinada para CD4 menor que 350 células/mm³ e 2013-2014 após a implementação pela OMS do uso de TDF/FTC/EFV independente do CD4 e idade gestacional. Entre 9445 gestantes, 170 usavam TDF/FTC/EFV ao engravidar e 1468 iniciaram TDF/FTC/EFV durante a gestação. Houve 3% de natimortos, 21% prematuros e 18% PIG e, entre as mulheres em uso de TDF/FTC/EFV, 3% natimortos, 22% prematuros e 12% PIG. Não houve diferença de prematuridade entre os esquemas de TARV utilizados (237).

Ensaio clínico aleatorizado realizado em Uganda comparou uso de LPV/R e EFV na gestação em 356 mulheres infectadas pelo HIV e não mostrou diferença na taxa de prematuridade entre os grupos (238).

Estudo recente da Zâmbia entre 2009 e 2013 com 4474 mulheres que tiveram parto de termo mostrou taxa de baixo peso ao nascimento de 7%. O estudo comparou as mulheres elegíveis para tratamento que não utilizaram TARV combinada (62%) e as que utilizaram as medicações por até oito semanas (14%), 9-20 semanas (22%) e 21-36 semanas (2%). Não houve aumento de ocorrência de baixo peso ao nascimento entre as mulheres que utilizaram TARV combinada por qualquer período comparadas às que não utilizaram (239).

Em estudo realizado na América Latina e Caribe com 1512 gestantes, houve 1,9% de natimortos e 32,9% apresentaram pelo menos um efeito adverso. De 1483 nascidos vivos, 19,8% foram prematuros, 14,2% foram de baixo peso, 12,6% foram PIG e 0,4% morreram até 28 dias após o nascimento. Os fatores de risco associados a estes efeitos adversos foram: uso de TARV antes da gestação, tabagismo, baixo índice de massa corpórea materna, hospitalização e hipertensão durante a gestação (240).

Estudo brasileiro recente avaliou 74 crianças expostas à TARV materna entre 2001 e 2012: 34,8% iniciaram TARV antes da gestação e 15,9% iniciaram no primeiro trimestre. Monoterapia foi utilizada em seis (8,7%) casos, terapia dupla em um (1,4%) e TARV combinada em 62 (89,9%), sendo 56 (90,3%) com IP. O estudo mostrou taxas de prematuridade de 17,5% e baixo peso de 20,2%. A proporção destes efeitos colaterais entre gestantes classificadas como

infecção pelo HIV e aids foram, respectivamente: prematuridade 5,9% e 27,5% e, baixo peso, 14,7% e 25%. Entre os 15 casos de baixo peso, oito (53,3%) eram apenas prematuros, quatro (26,7%) eram apenas PIG e três (20%) eram prematuros e PIG. As taxas encontram-se acima dos índices nacionais e refletem uma tendência de maior prevalência de prematuridade, baixo peso e PIG em mulheres com aids (241). Estes resultados foram discordantes dos encontrados em estudo também da América Latina em 2006 (242) e no Brasil em 2008 (243). Estudo do Rio de Janeiro com 214 gestantes entre 2005 e 2006 mostrou ausência de efeitos adversos entre as 36 gestantes que já estavam em uso de TARV previamente à gestação e 20,2% entre as virgens de tratamento, com taxa de incidência de 70,8/1000 pessoas-mês. A frequência de prematuridade, baixo peso, malformações e complicações obstétricas foi baixa nesta população (106). Estudo também do Rio de Janeiro com 588 crianças expostas ao HIV materno entre 1996 e 2010, sendo 155 (26%) não expostas à TARV, 114 (19%) expostas no primeiro trimestre de gestação e 319 (54%) mais tardiamente, mostrou associação entre uso de TARV no primeiro trimestre e ocorrência de crianças PIG (244).

O uso de TDF durante a gestação de primatas demonstrou comprometimento do crescimento fetal e da mineralização óssea em macacos expostos (245). Em humanos, estudo americano de coorte com 2029 gestantes comparou a ocorrência de baixo peso e de crianças pequenas para idade gestacional entre as mulheres que utilizaram esquemas com TDF (21%) e as que utilizaram outras drogas. Não houve aumento destes desfechos entre as mulheres que usaram TDF na gestação (246). Também não houve diferença do peso ao nascimento e aos seis meses de vida em crianças expostas ao TDF *in utero*, conforme estudo com 2025 crianças expostas à TARV materna entre 2002 e 2011 (247). Por outro lado, estudo posterior do mesmo grupo comparou 74 mulheres que utilizaram TDF na gestação e 69 que não utilizaram e mostrou redução de 12% da densidade mineral óssea nas crianças expostas ao TDF materno (248). Porém não houve associação entre a concentração de TDF no mecônio e alteração do crescimento medidas através de peso, comprimento e densidade mineral óssea das crianças expostas ao TDF materno (249).

Outro trabalho não demonstrou efeitos de crescimento secundários à exposição ao TDF *in utero* em estudos africanos. Ensaio clínico DART com 226

nascidos vivos de Uganda e Zimbábue não demonstrou aumento de malformações congênitas, alterações renais ou alterações de crescimento até os dois anos de vida em crianças expostas ao TDF durante a gestação (250). Não houve alteração do crescimento com seis semanas e aos nove meses de vida em crianças expostas ao TDF materno, avaliado através das medidas de peso para idade, comprimento para idade e peso para o comprimento, em estudo do Quênia (251). Também não houve alteração do crescimento em ossos longos fetais em estudo com 646 binômios mãe-feto avaliados na África do Sul em estudo recente (252).

Malformações congênitas

O inquestionável benefício da terapia antirretroviral materna para redução da TV do HIV traz associada a necessidade da avaliação da teratogenicidade desta medicação. A agência americana de vigilância de defeitos congênitos em gestantes infectadas pelo HIV (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) registra cerca de 15% dos casos de gestantes infectadas pelo HIV nos EUA e mais 200 casos estrangeiros ao ano desde 1989. A taxa de malformações congênitas em crianças expostas no primeiro trimestre foi de 2,8% (223/7925), sem diferença das expostas a partir do segundo trimestre. Comparados com 16.963 nascidos vivos expostos em qualquer momento na gestação, a prevalência de defeitos congênitos foi de 2,8 em 100 nascidos vivos, semelhante às taxas do CDC (2,72 por 100 nascidos vivos) e do Registro do Texas (4,17 por 100 nascidos vivos) (253).

Além dos registros da agência americana, vêm sendo realizados diversos estudos clínicos para avaliação de teratogenicidade associada à exposição à TARV. Em 2007, foram relatados dois casos de pielectasia fetal associada ao uso de tenofovir na gestação (254). Relatou-se também um caso de variante de Dandy-Walker em RN de gestante que utilizou d4T, 3TC e NVP, além de clotrimazol, isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol, desde o período pré-gestacional até 28 semanas (255).

Estudo do Reino Unido e Irlanda em 2006 mostrou taxa em torno de 3% de malformações entre 3172 crianças, sem relação com exposição à TARV. A frequência de malformações entre expostos (3,4%) e não-expostos (2,2%) no

primeiro trimestre foi semelhante, assim como entre exposição precoce (3,7%) e tardia (3,1%). Quanto ao tipo de TARV, combinada com ITRNN e/ou IP (3,8%) ou mono/dupla terapia com ITRN (2,2%), também não houve diferença (256). Outro trabalho do mesmo grupo entre 1990 e 2007 mostrou taxa de malformações maiores e menores de 2,8%, sem diferença entre o período de exposição na gestação: 2,8% em não expostos, 2,7% em expostos no segundo ou terceiro trimestre e 3,1% em expostos no primeiro trimestre. Não houve diferença entre os tipos de TARV utilizadas no primeiro trimestre nem em relação aos tipos de malformações encontradas. Também não foi demonstrado aumento de malformações em crianças expostas ao EFV e ddl no primeiro trimestre (257). Estudo também do mesmo grupo comparou a ocorrência de Síndrome de Down em 72 gestantes infectadas pelo HIV com controles de mesma idade e etnia e não mostrou diferença na incidência entre os grupos (258).

Estudo americano de 2007 observou 3,5% de malformações entre 2527 nascidos vivos, sendo 3,1% entre casos de exposição a ARV no primeiro trimestre, 3,5% entre aqueles expostos tardiamente na gestação e 4% entre não expostos. Houve associação entre exposição a AZT no primeiro trimestre e ocorrência de hipospádia (259). Estudo posterior do mesmo grupo mostrou 4,2% de malformações em crianças expostas à TARV materna na gestação, sem diferença estatística entre os expostos no primeiro trimestre (4,7%) e os expostos a partir do segundo trimestre (3,9%). As malformações cardíacas foram mais frequentes no primeiro trimestre, porém a exposição à TARV não foi associada a tipo específico desta malformação. Houve dois casos de cardiomiopatia (260).

Estudo espanhol de 2014 com 897 nascidos vivos mostrou taxa de malformações de 6,9%, com maior frequência nos sistemas genitourinário (19 casos) e cardiovascular (17 casos). Não houve aumento de risco em crianças expostas à TARV materna no primeiro trimestre em relação às não expostas. Também não foi demonstrada associação da malformação com tipo específico de ARV (261).

Estudo de coorte francesa avaliou 5388 crianças expostas à TARV materna no primeiro trimestre de gestação entre 1994 e 2010 e mostrou taxa de malformação de 4,4%. Foi demonstrada associação entre uso de zidovudina e malformações cardíacas, entre uso de ddl e indinavir (IDV) e malformações de cabeça e pescoço e entre uso de EFV e malformações neurológicas. Não foi

demonstrada associação entre defeitos congênitos e uso de LPV/R, NVP, TDF, d4T e ABC. Não foi avaliado o consumo de tabaco, álcool e outras medicações neste estudo (262).

Estudo italiano com 1257 gestações mostrou taxa de malformações congênitas de 3,2% em crianças expostas à TARV materna no primeiro trimestre e de 3,4% nas não expostas. Não houve associação entre os defeitos congênitos e qualquer tipo de ARV, incluindo EFV (263). Estudo posterior do mesmo grupo com 2162 gestações mostrou taxa de defeitos congênitos (21 anomalias cromossômicas e 72 defeitos estruturais) de 4,2% no geral e, entre os nascidos vivos, de 3,5%. A maioria dos casos de malformações foram detectados antes do nascimento (51,6%). O uso de TARV antes da gestação não foi associado ao aumento da frequência e da gravidade dos defeitos congênitos (264).

Estudo americano de coorte mais recente mostrou malformações em 175 de 2580 crianças expostas à TARV materna no primeiro trimestre, com prevalência de 6,78%. Houve 242 malformações maiores (72 musculoesqueléticas e 55 cardiovasculares). Houve aumento da prevalência das malformações nos diferentes períodos: 3,8% em crianças nascidas antes de 2002, até 8,3% entre 2008 e 2010. Não foi demonstrada associação de malformações à exposição no primeiro trimestre a qualquer tipo de antirretroviral ou combinação de drogas. Por outro lado, entre os IP, foi demonstrado maior risco com uso de atazanavir/ritonavir, especialmente de malformações de pele e musculoesqueléticas (265).

A frequência estimada de crianças com anomalias congênitas na América Latina varia de 0,4 a 8,4% (266-271).

No entanto, há poucos dados sobre a relação entre uso de TARV materna durante a gestação e malformações congênitas nesta região. Estudo da América Latina com 995 gestações e 974 nascidos vivos (87,8% provenientes do Brasil e Argentina) mostrou 60 casos de malformações (59 nascidos vivos e um natimorto), com prevalência de 6,16 por 100 nascidos vivos e 5,75 por 100 nascidos vivos, se consideradas apenas as anomalias maiores. A prevalência de malformações nos primeiros sete dias de vida foi de 2,36 por 100 nascidos vivos, incluindo duas crianças com forame oval patente. Dos 60 casos de malformações, 41 tinham apenas uma anomalia, 16 tinham duas e três tinham múltiplas. As anomalias cardiovasculares e musculoesqueléticas foram as mais

frequentes. Não foi demonstrada diferença entre a ocorrência de anomalias em RN expostos no primeiro trimestre ou mais tardiamente. O uso de TARV na concepção ou no início do estudo, o número de esquemas utilizados durante a gestação, o primeiro esquema utilizado no primeiro trimestre e o último esquema utilizado por mais de 28 dias na gestação não foram associados à ocorrência de malformações congênitas. Também não foi demonstrada associação entre malformações e início de TARV no primeiro trimestre ou nos seguintes (272).

A droga mais polêmica acerca do risco de teratogenicidade é o EFV: antes contraindicado durante a gestação, hoje ainda compõe o esquema de primeira linha de tratamento da OMS (53). Estudos mais antigos em primatas e observacionais em humanos demonstraram aumento na ocorrência de malformações, com casos de defeito de fechamento de tubo neural associados ao uso EFV (273,274). Relato de caso de 2012 descreveu criança exposta *in utero* a TDF/3TC/EFV até idade gestacional de sete semanas. A medicação foi então trocada para AZT/3TC/NFV e a gestante apresentou hipercolesterolemia e diabetes gestacional. Ao nascimento, a criança apresentou fenda labial e palpebral bilateral, além de fenda palatina e banda de constrição em antebraço. A exposição ao EFV foi considerada como fator causal dos defeitos congênitos neste estudo (275).

Por outro lado, estudos mais recentes não demonstraram aumento das malformações em crianças expostas ao EFV durante a gestação. Em estudo da África do Sul com 822 mulheres acompanhadas entre 2009 e 2011, houve 170 gestações, com 56 em uso de EFV na concepção e 26 nascidos vivos. Não houve casos de defeitos ao nascimento (276). Estudo da Nigéria descreveu três casos de fenda palatina em avaliação de 126 crianças expostas à TARV materna comparadas a 126 crianças oriundas de mães não infectadas pelo HIV. Dos três casos de fenda, duas gestantes utilizaram TDF/3TC/EFV e uma usou AZT/3TC/NVP. Não houve associação entre uso de EFV e ocorrência desta malformação (277). Revisão sistemática e metanálise recentes incluíram 23 estudos, com um total de 2026 nascidos vivos expostos ao EFV no primeiro trimestre de gestação, ampliando estudos anteriores do mesmo grupo. Houve 42 casos de anomalias congênitas, com frequência de 1,63%. Não se observou diferença no aumento de risco de anomalias congênitas entre os grupos expostos e não expostos ao efavirenz. A incidência de defeitos no tubo neural

foi baixa, correspondendo a apenas um caso (0,05%) e similar à incidência na população geral (278).

Diversos estudos sobre alterações morfológicas e funcionais cardíacas em crianças expostas à TARV materna durante a gestação vêm sendo realizados. Estudo americano com avaliações ecocardiográficas de 136 crianças expostas à TARV na gestação e 216 não expostas até os dois anos de idade mostrou redução de massa e dimensão e aumento de contratilidade do ventrículo esquerdo e redução da espessura da parede septal, principalmente nas crianças do sexo feminino (279). Estes achados foram semelhantes aos encontrados em 2015 pelo mesmo grupo, quando também foram demonstradas apenas alterações cardíacas subclínicas nas crianças expostas à TARV materna na gestação (280).

Embora se estudem os efeitos adversos da terapia antirretroviral em gestantes e recém-nascidos expostos há anos, há ainda muitas lacunas a serem preenchidas, como a segurança e a farmacocinética de novas drogas durante a gestação, a associação entre fatores relacionados ao HIV e os desfechos maternos, além de questões relativas à maternidade como estigma, discriminação, depressão perinatal e bem-estar emocional nas gestantes e puérperas infectadas pelo HIV (281).

Além disso, as complicações maternas descritas relacionadas aos antirretrovirais implicam, independentemente de sua intensidade, em perda de qualidade de vida, diminuição da adesão à TARV e, conseqüentemente, maior risco da TV do HIV. Desta situação, surge a necessidade de se realizarem mais estudos visando a esclarecer efeitos adversos ainda desconhecidos e os tipos de drogas antirretrovirais mais indicadas para cada paciente durante a gestação.

O objetivo deste estudo foi avaliar os dados de uma grande coorte de gestantes infectadas pelo HIV em um serviço universitário ao longo dos anos e de acordo com as recomendações nacionais e internacionais de tratamento antirretroviral, com o intuito de se compreender melhor a ocorrência de efeitos adversos nas mães e recém-nascidos.

2. Objetivos

2.1. Geral

Avaliar os efeitos adversos decorrentes da exposição à terapia antirretroviral nas gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas no Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP e seus recém-nascidos expostos no período de 2000 a 2015.

2.2. Específicos

1. Descrever as características sociodemográficas das mulheres em estudo.
2. Avaliar a taxa de transmissão vertical do HIV.
3. Avaliar as taxas de anemia, plaquetopenia, alteração de enzimas hepáticas, reação alérgica, distúrbio do metabolismo de carboidratos e dislipidemia em gestantes expostas à TARV e relacionar com o tipo de TARV.
4. Avaliar as taxas de anemia, plaquetopenia e alteração de enzimas hepáticas em crianças expostas à TARV materna e relacionar com o tipo de TARV.
5. Avaliar as taxas de prematuridade e baixo peso em crianças expostas à TARV materna e relacionar com o tipo de TARV.
6. Avaliar a taxa de malformações congênitas e relacionar com o tipo de TARV.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do Estudo

Estudo observacional analítico, do tipo coorte histórica, constituído por uma população de gestantes infectadas pelo HIV e seus recém-nascidos expostos, avaliados ao longo do tempo para se averiguar os efeitos adversos decorrentes da exposição à terapia antirretroviral no Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP.

3.2. Tamanho da Amostra

Por se tratar de um estudo de avaliação dos efeitos adversos da terapia antirretroviral utilizada para redução da transmissão vertical do HIV em um serviço, o número de casos foi limitado ao número de mulheres com diagnóstico de infecção pelo HIV acompanhadas no Pré-Natal Especializado e/ou Centro Obstétrico do CAISM/UNICAMP entre 2000 e 2015.

3.3. Variáveis e Conceitos

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

-Idade materna: tempo transcorrido, em anos, desde o nascimento até a realização do parto: 14 a 50 anos.

-Escolaridade: classificação conforme anos de estudo formal, considerando a última série concluída com aprovação: Ensino Fundamental incompleto, Ensino Fundamental completo, Ensino Médio incompleto, Ensino Médio completo, Ensino Superior, não frequentou a escola, ignorado.

-Cor ou raça: cor da pele autodeclarada da mulher, conforme as categorias utilizadas no censo demográfico de 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): branca, preta, parda, amarela, indígena, outra.

-Número de gestações: quantidade de vezes em que a mulher engravidou: 1 a 25.

-Paridade: número de partos que a mulher teve: 1 a 15.

-Número de cesáreas: quantidade de vezes em que o parto foi por cesárea: 1 a 10.

-Número de abortos: quantidade de vezes em que ocorreu interrupção de uma gravidez de até 22 semanas ou 500 gramas de peso, conforme definição da Organização Mundial da Saúde (OMS): 0 (zero) a 15.

-Número de filhos vivos: quantidade de descendentes que não foram a óbito após o nascimento: 0 a 10.

-Número de filhos infectados pelo HIV: quantidade de descendentes que apresentaram diagnóstico de infecção pelo HIV após o nascimento: 0 a 10.

-Gestação múltipla: presença de dois ou mais fetos sendo gerados concomitantemente: sim, não.

-Uso de método anticoncepcional antes da gestação atual: emprego de meio contraceptivo pela mulher e/ou parceiro sexual para evitar a gravidez atual: sim, não ignorado.

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

-Categoria de exposição à infecção pelo HIV: forma de risco para aquisição do vírus da imunodeficiência humana a que a mulher foi exposta, conforme categorias de exposição hierarquizadas do Boletim Epidemiológico de Aids do Município de São Paulo de 2002 (282): heterossexual, usuário de droga injetável,

transusão sanguínea, transmissão vertical, hemofílico, homossexual, bissexual, acidente de trabalho, outra, ignorado.

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

-Uso de terapia antirretroviral antes da gestação atual: emprego de medicamentos para tratamento da infecção pelo HIV antes da gestação atual: sim, não, ignorado. Se sim:

- a. monoterapia com zidovudina,
- b. dois inibidores análogos de nucleosídeos,
- c. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados à nevirapina,
- d. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados ao nelfinavir,
- e. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados ao lopinavir/ ritonavir,
- f. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados ao efavirenz,
- g. outros esquemas com inibidores da protease,
- h. esquema com inibidores da protease associados ao raltegravir,
- i. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados a um inibidor não análogo de nucleosídeo e a um inibidor da protease

-Uso de terapia antirretroviral ao diagnóstico da gestação atual: gestação atual confirmada na vigência do uso de medicamentos para tratamento da infecção pelo HIV: sim, não, ignorado. Se sim:

- a. monoterapia com zidovudina,
- b. dois inibidores análogos de nucleosídeos,

- c. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados à nevirapina,
- d. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados ao nelfinavir,
- e. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados ao lopinavir/ ritonavir,
- f. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados ao efavirenz,
- g. outros esquemas com inibidores da protease,
- h. esquema com inibidores da protease associados ao raltegravir,
- i. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados a um inibidor não análogo de nucleosídeo e a um inibidor da protease

-Uso de terapia antirretroviral durante a gestação atual: uso de medicamentos para tratamento da infecção pelo HIV durante a gestação atual: sim, não, ignorado. Se sim, esquema predominante:

- a. monoterapia com zidovudina,
- b. dois inibidores análogos de nucleosídeos,
- c. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados à nevirapina,
- d. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados ao nelfinavir,
- e. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados ao lopinavir/ ritonavir,
- f. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados ao efavirenz,
- g. outros esquemas com inibidores da protease,
- h. esquema com inibidores da protease associados ao raltegravir,
- i. dois inibidores análogos de núcleos(t)ídeos associados a um inibidor não análogo de nucleosídeo e a um inibidor da protease

-Adesão à terapia antirretroviral antes da gestação atual e durante a gestação atual: uso em doses corretas e em intervalos regulares de, pelo menos, 95% das doses das medicações antirretrovirais prescritas, avaliado mediante declaração da paciente registrada em prontuário e por meio da quantificação sérica da carga viral: sim, não, não se aplica, ignorado.

-Suspensão da terapia antirretroviral antes da gestação atual: interrupção da terapia antirretroviral antes da gestação atual, segundo critérios de profilaxia e tratamento vigentes no ano de seguimento da paciente: sim, não, não se aplica, ignorado.

-Suspensão de medicação antirretroviral durante a gestação atual: interrupção e/ou troca de algum medicamento antirretroviral durante a gestação devido a efeito colateral: sim, não, não se aplica, ignorado. Se sim, qual(is) medicamento(s).

-Tempo de uso da terapia antirretroviral na gestação atual: período total, em dias, em que a gestante fez uso das medicações antirretrovirais durante a gestação, a partir da introdução da terapia até o parto.

-Uso de Efavirenz ao diagnóstico da gestação atual: exposição a esquema antirretroviral contendo a droga inibidora da transcriptase reversa não-análoga de nucleosídeo Efavirenz ao diagnóstico da gestação atual: sim, não, ignorado.

-Número de consultas no pré-natal: quantidade de vezes em que a mulher passou por avaliação médica especializada (ginecologista-obstetra e/ou infectologista) em dias diferentes durante o período gestacional: 0 a 18.

-Idade gestacional no início do pré-natal: tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do primeiro dia do último período menstrual normal (DUM) ou através de avaliação ecográfica (quando a data da última menstruação for desconhecida ou incerta) em que a mulher foi submetida à primeira avaliação por médico ginecologista-obstetra.

-Doença(s) definidora(s) de aids no pré-natal: presença de enfermidade(s) que denota(m) imunossupressão severa, caracterizando o estágio 3 de infecção

pelo HIV como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, conforme definição do *Centers for Disease Control and Prevention* (283): sim, não, ignorado.

-Classificação da infecção pelo HIV durante a gestação: qualificação do grau de imunossupressão causada pelo HIV, segundo critérios do CDC revisados (284): 1, 2, 3, ignorado.

-Complicação(ões) obstétricas na gestação: presença de outra doença, além da infecção pelo HIV, ou ocorrência de problema de causa obstétrica: hemorragia uterina, trabalho de parto prematuro, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, diabetes mellitus/diabetes gestacional, hipotireoidismo, oligoâmnio, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), rotura uterina subclínica, drogadição, etilismo, tabagismo, outra.

-Complicação(ões) infecciosas na gestação: presença de outra doença infecciosa, além da infecção pelo HIV: hepatite B, hepatite C, infecção do trato urinário, vaginose bacteriana, cervicite (gonococo/clamídia/tricomoníase), candidíase vaginal, condilomatose/neoplasia intracervical (NIC), herpes genital, sífilis, neurosífilis, citomegalovirose, toxoplasmose, candidíase oral e/ou esofágica, neurotoxoplasmose, pneumocistose, tuberculose ativa, tuberculose latente, leucoplasia pilosa, diarreia infecciosa, colonização por *Streptococcus B*, pneumonia, IVAS, outra infecção.

-Idade gestacional durante a realização da primeira, segunda e terceira aferições de CD4 e carga viral: tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do primeiro dia do último período menstrual normal ou através de avaliação ecográfica (quando a data da última menstruação for desconhecida ou incerta) em que a mulher foi submetida ao primeiro, segundo e terceiro exames de quantificação de linfócitos T-auxiliares CD4 e carga viral.

-Valor da primeira, segunda e terceira contagens de CD4: quantificação dos linfócitos T-auxiliares que possuem o receptor CD4 de ligação do HIV em células por mililitro de plasma, através da técnica de citometria de fluxo: 0 (zero) a 2000.

-Valor da primeira, segunda e terceira contagens de carga viral: quantificação das partículas virais do HIV, em cópias por mililitro de plasma, através da técnica de “Brushed” DNA: menor que 50 (não detectada) a 500000.

-Data do parto: data em que ocorreu o nascimento da criança em dia, mês e ano.

-Tipo de parto: forma de finalização da gestação para o nascimento do feto: vaginal espontâneo, fórcepe, cesárea.

-Tempo de bolsa rota: intervalo de tempo, em horas, entre a ocorrência da ruptura das membranas amnióticas e o nascimento do feto: 0 (zero) a 540.

-Episiotomia durante o parto: execução de episiotomia durante o parto vaginal, visando a facilitar o desprendimento fetal: sim, não.

-Trabalho de parto: presença de contrações uterinas regulares (no mínimo 2 em 10 minutos) e dolorosas, com duração de 30 a 40 segundos: sim, não.

-Indicação de cesárea: justificativa para a realização do parto cirúrgico: infecção pelo HIV, iteratividade, sofrimento fetal, pré-eclâmpsia, gemelaridade, trabalho de parto prematuro, apresentação pélvica, outra, não se aplica.

-Uso de AZT durante o trabalho de parto e o parto: infusão intravenosa de zidovudina iniciada a partir do trabalho de parto ou três horas antes da cesárea eletiva e mantida até a ligadura do cordão umbilical, conforme preconizado pelo Protocolo 076 do *AIDS Clinical Trials Group* (PACTG 076) (35): sim, não.

-Peso ao nascimento: quantidade da massa corporal do recém-nascido, em gramas, medida através de balança, segundo consta no prontuário médico.

-Comprimento ao nascimento: estatura do recém-nascido, em centímetros, medida com a criança deitada sobre uma superfície firme, utilizando a régua antropométrica, com a parte fixa junto ao pólo cefálico e a móvel ajustada ao plano plantar.

-Sexo da criança: gênero do recém-nascido: masculino, feminino, ignorado.

-Apgar de primeiro e quinto minutos: escala ou índice que consiste na avaliação de cinco sinais objetivos do recém-nascido no primeiro e no quinto minutos após o nascimento (frequência cardíaca, respiração, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele): 0 a 10.

-Idade gestacional ao nascimento: tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do índice de Capurro: 30 a 40.

-Adequação do peso para a idade gestacional: determinação da relação da quantidade da massa corporal do feto em gramas e o tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do índice de Capurro através do gráfico de Lubchenco (285): adequado para a idade gestacional (peso ao nascer está entre os percentis 10 e 90), pequeno para a idade gestacional (peso ao nascer está abaixo do percentil 10), grande para a idade gestacional (peso ao nascer está acima do percentil 90).

-Uso de AZT no período neonatal: administração de zidovudina oral ao recém-nascido após o parto, conforme o Protocolo ACTG 076 (35): sim, não, não se aplica, ignorado.

-Uso de nevirapina no período neonatal: administração de nevirapina ao recém-nascido após o parto, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes (84,85): sim, não, não se aplica, ignorado.

-Doença neonatal: ocorrência de enfermidade na criança a partir do nascimento até 28 dias de vida: sim, não, ignorado.

-Malformação congênita: presença de deformidade física detectada após o nascimento da criança: sim, não, ignorado.

-Aleitamento materno: prática da amamentação da criança pela mãe após o nascimento: sim, não.

-Óbito fetal: óbito do feto ocorrido após 22 semanas completas de gestação: sim, não, ignorado.

-Óbito neonatal: óbito da criança ocorrido entre o nascimento e 28 dias de vida: sim, não, ignorado.

-Transmissão vertical do HIV ou transmissão materno-fetal do HIV: diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana na criança nascida de mãe portadora do HIV, conforme as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes e do Manual Técnico para o diagnóstico da Infecção pelo HIV (90,286) (Anexo 2): sim, não.

-Anemia materna: dosagem sérica da hemoglobina total materna menor ou igual a 11 g/dl, conforme valores de referência do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP: sim, não, ignorado.

-Plaquetopenia materna: contagem sérica de plaquetas menor ou igual 150.000/ml, conforme valores de referência do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP: sim, não, ignorado.

-Alteração hepática materna: dosagem sérica de AST maior ou igual a 45 U/l e/ou ALT maior ou igual a 34 U/l e/ou gama GT maior ou igual a 42 U/l e/ou fosfatase alcalina maior ou igual a 104 U/l e/ou bilirrubina maior ou igual a 1,0 mg/dl, conforme valores de referência do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP: sim, não, ignorado.

-Dislipidemia: dosagem sérica de colesterol maior ou igual a 200 mg/dl e/ou de triglicerídeos maior ou igual a 150 mg/dl, conforme valores de referência do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP: sim, não, ignorado.

-Alteração da glicemia de jejum: glicemia de jejum maior ou igual a 92 mg/dl, conforme valores de referência do Protocolo de Rastreamento e Diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional no Brasil (287): sim, não, ignorado.

-Diabetes gestacional: glicemia com pelo menos um valor alterado, conforme os valores de referência do Protocolo de Rastreamento e Diagnóstico de

Diabetes Mellitus Gestacional no Brasil (287) jejum: 92 mg/dl, 1 hora: 180 mg/dl, 2 horas: 152 mg/dl: sim, não, ignorado.

-Alergia: reação de hipersensibilidade após exposição aos medicamentos antirretrovirais, produzindo exantema: sim, não, ignorado.

-Anemia neonatal: dosagem sérica da hemoglobina neonatal menor ou igual a 13,5 g/dl, conforme valores de referência do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP: sim, não, ignorado.

-Plaquetopenia neonatal: contagem sérica de plaquetas menor ou igual a 150.000/ml, conforme valores de referência do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP: sim, não, ignorado.

-Alteração hepática neonatal: dosagem sérica de AST maior ou igual a 122 U/l (ou 64 se prematuro) e/ou ALT maior ou igual a 31 U/l (ou 28 se prematuro) e/ou gama GT maior ou igual a 151 U/l (ou 257 se prematuro) e/ou fosfatase alcalina maior ou igual a 250 U/l e/ou bilirrubinas maior ou igual a 1,0 mg/dl, conforme valores de referência do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP: sim, não, ignorado.

3.4. Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos

3.4.1. Critérios de Inclusão

Mulheres infectadas pelo HIV com diagnóstico antes ou durante a gestação ou durante o parto, acompanhadas no Ambulatório de Pré-Natal Especializado (PNE) e/ou Centro Obstétrico do CAISM/UNICAMP durante o período do estudo.

3.4.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da análise os casos em que a gravidez evoluiu para abortamento ou o parto ocorreu em outro serviço.

3.5. Instrumento para coleta de dados

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

3.6. Coleta de Dados

A lista de mulheres portadoras do HIV foi obtida através do livro de registro de casos de mulheres infectadas pelo HIV do PNE e do Centro Obstétrico do CAISM/UNICAMP e do registro do Centro de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e Serviço de Vigilância Epidemiológica (SVE) do CAISM. Após listar os nomes e os números de registro hospitalar, procedeu-se ao

levantamento das fichas obstétricas e prontuários clínicos das mães e crianças do CAISM e do Hospital das Clínicas (HC). A pesquisadora realizou a coleta dos dados em ficha específica (Anexo1). Como os recém-nascidos não possuem prontuário clínico aberto nos primeiros dias de vida (exceto nos casos de intercorrência neonatal grave, como internação em terapia intensiva) e seus nomes são registrados no prontuário da mãe, foi necessária busca para identificação das crianças e seus nomes, através de: 1. Prontuário clínico próprio da criança se ocorreu internação neonatal; 2. Listagem de crianças sob seguimento no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC; 3. Cadastro do recém-nascido no Serviço Social do CAISM e do HC; 4. Registro da criança como caso de transmissão vertical no SVE do HC; 5. Contato com mães que fizeram acompanhamento ginecológico no Ambulatório de Infecções Genitais; 6. Contato com os Serviços de Vigilância Epidemiológica da cidade de Campinas e região; 7. Busca ativa através de telefonemas para os contatos deixados nos prontuários das mães e crianças (duas ligações em dias e períodos do dia distintos, realizadas pela pesquisadora).

3.7. Controle de qualidade

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

3.8. Processamento e Análise dos Dados

3.8.1. Codificação e armazenamento dos dados

Todas as informações colhidas foram codificadas e armazenadas em um banco de dados criado com este propósito. Cada par mãe-criança foi identificado com um número. Antes da entrada dos dados na planilha, as fichas foram revisadas quanto à sua completude e foi realizada a correção do preenchimento. Após esta revisão, os dados foram digitados duplamente em momentos diferentes. Posteriormente, foi realizada a limpeza e a análise de consistência dos dados. O programa utilizado para criar e estruturar o banco de dados foi o Excel versão 2016.

3.8.2 Análise estatística

3.8.2.1. Descritiva

As variáveis quantitativas foram submetidas aos cálculos de média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram submetidas aos cálculos de frequências absolutas (n) e relativas (%).

3.8.2.2. Inferencial

Para se avaliar a hipótese de associação entre exposição à terapia antirretroviral no período gestacional e os efeitos adversos maternos e neonatais, foram realizadas análise bivariada e multivariada.

Na análise bivariada, as possíveis associações entre as variáveis categóricas foram testadas por meio do teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher (se $n < 5$). Posteriormente, para se avaliar a força das associações entre estas variáveis, foram realizados os cálculos de Razão de Risco (RR), com seus

respectivos valores de p . As associações entre variáveis quantitativas e categóricas foram testadas por meio do teste t de Student (2 categorias) ou ANOVA (3 ou mais categorias), quando apresentaram distribuição paramétrica, e teste Mann-Whitney (2 categorias) ou Kruskal-Wallis (3 ou mais categorias), quando apresentaram distribuição não-paramétrica. As associações entre as variáveis quantitativas foram testadas por meio do Índice de Correlação ou Regressão Linear Simples.

As variáveis quantitativas maternas denominadas idade, idade gestacional no momento do parto, tempo de ruptura de membranas e as variáveis quantitativas do recém-nascido peso ao nascimento, comprimento ao nascimento, idade gestacional ao nascimento (Capurro), Apgar de primeiro e quinto minutos e as variáveis categóricas tipo de parto, raça e escolaridade foram categorizadas para análise estatística.

Para análise multivariada, foi realizada Regressão Logística para riscos de Cox.

O intervalo de confiança considerado foi de 95% e o nível de significância adotado foi de 0,05.

Os programas utilizados para análise dos dados foram Excel versão 2016 e SAS 9.4.

3.9. Aspectos Éticos

Para a realização da pesquisa foram seguidas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos contidas na Resolução 196/96, vigente à época da aprovação do projeto de pesquisa (288), e posteriormente substituída pela Resolução 466/2012 (289), e respeitados os princípios da Declaração de Helsinki (290).

Os dados foram obtidos através da análise de prontuários e preenchimento de uma ficha de coleta de dados (Anexo 1). A confidencialidade da fonte das informações colhidas foi garantida pela criação de um número sequencial de registro na pesquisa, utilizado para a identificação do caso nos arquivos de uso do pesquisador. Cada par mãe-criança foi identificado com um único número.

As crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV são encaminhadas para acompanhamento e definição do seu diagnóstico de infecção pelo HIV no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC/UNICAMP. Nos casos de perda de seguimento, os responsáveis legais pelas crianças receberam orientação para retomada do acompanhamento, via telefonema, pela pesquisadora.

Esta pesquisa foi previamente submetida à aprovação pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia do CAISM/UNICAMP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP – FCM/UNICAMP (Projeto número 351/2006) (Anexo 3). Como se trata de estudo retrospectivo, houve dispensa da utilização do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

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

4. Publicações

4.1. Artigo 1. Adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV in Brazil from 2000 to 2015: a cohort study

Confirmation of your submission to BMC Infectious Diseases - INFD-D-17-01730

E

BMC Infectious Diseases Editorial Office <em@editorialmanager.com>

Responder

sex 01/12, 23:15

Você

Você encaminhou esta mensagem em 01/12/2017 23:21

INFD-D-17-01730

Adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV in Brazil from 2000 to 2015: a cohort study

adriane delicio; Giuliane Jesus Lajos; Eliana Amaral; Fabia Lopes; Fernanda Cavichioli;

Isabeli Myioshi; Helaine Milanez

BMC Infectious Diseases

Dear dr delicio,

Thank you for submitting your manuscript 'Adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV in Brazil from 2000 to 2015: a cohort study' to BMC Infectious Diseases.

The submission id is: INFD-D-17-01730

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<http://infedmgr.com/>

If you have forgotten your username or password please use the "Send Login Details" link to get your login information. For security reasons, your password will be reset.

Best wishes,

Editorial Office

BMC Infectious Diseases

<https://bmcinfectedis.biomedcentral.com/>

Title: Adverse effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV in Brazil from 2000 to 2015: a cohort study

Authors: Adriane M Delicio^{1,2,3}, Giuliane J Lajos¹, Eliana Amaral¹, Fabia Lopes¹, Fernanda Cavichioli¹, Isabeli Myioshi¹, Helaine Milanez¹

1.Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, Brazil.

2.Department of Clinics, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, Brazil.

3.Referral Center for STIs and AIDS of Campinas, Brazil.

adri36_unicamp@hotmail.com, giuliane@unicamp.br, elianaa@unicamp.br,
lopesfabia1977@hotmail.com, fecavichioli@gmail.com, isabelimiyoshi@gmail.com,
helaine@caism.unicamp.br

Corresponding author: Adriane M Delicio

adri36_unicamp@hotmail.com

Abstract

Introduction: Antiretroviral therapy (ART) use in pregnancy presents unquestionable benefits in preventing mother-to-child transmission (MTCT) of HIV although it is associated with maternal adverse effects. The aim of this study was to evaluate the maternal effects of antiretroviral therapy in pregnant women infected with HIV. **Methods:** Cohort study of pregnant women infected with HIV followed at the CAISM/UNICAMP Obstetric Clinic from 2000 to 2015. The following maternal adverse effects were observed: anemia, thrombocytopenia, allergy, liver function tests abnormalities, dyslipidemia and diabetes. Data collected from patients' files was added to a specific database. Descriptive analysis was shown in terms of absolute (n) and relative (%) frequencies and mean, median and standard deviation calculations. Chi-square or Fisher exact test ($n < 5$) and relative risk (RR) with its respective p values were used for categorical variables and Student t -test (parametric data) or Mann-Whitney (non-parametric data) for the quantitative ones. A 95% confidence interval (CI) and a significant level of 0.05 were used. A multivariate Cox Logistic Regression was also done. Data analysis was conducted using SAS version 9.4. **Results:** Data from 793 pregnancies were included. MTCT rate was 2.3%, with 0.8% in the last 5 years. Maternal adverse effects were: dyslipidemia (82%), anemia (56%), liver function tests abnormalities (54.5%), fasting glycemia alterations (19.2%), thrombocytopenia (14.1%), hyperbilirubinemia (11.6%) and allergy (2.7%). In the multivariate analysis, coinfections and starting ART during pregnancy were risk factors for maternal anemia, while CD4 count higher than 200 cells/mm³ was protective. Nevirapine, nelfinavir and atazanavir regimens increased the risk for liver function tests abnormalities. Lopinavir use during pregnancy increased the

risk for fasting glycemia alterations. **Conclusion:** Antiretroviral use brings uncontested benefits for reducing MTCT. Despite its association with high frequency of maternal adverse effects, they are mostly of low severity.

Keywords: HIV; Toxicity; Adverse effects; Antiretroviral therapy; Pregnancy.

Introduction

The significant progress in antiretroviral treatment caused a striking decline in morbidity and mortality associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and a dramatic reduction in mother-to-child transmission (MTCT) [1,2,3]. Antiretroviral therapy for pregnant women is proven to be the most efficient intervention by reducing the rate of MTCT to lower than 2% and decreasing maternal and child mortality [4,5].

The World Health Organization's (WHO) Option B+ recommends the use of antiretroviral combined therapy (ART) to all pregnant and lactating women infected with HIV, independently from the CD4 count or the disease status. It also recommends maintaining its use after birth to control maternal disease and to prevent MTCT and sexual transmission of HIV [6]. A global treatment trend followed this recommendation not only in the developed countries but also in the ones with restricted economic resources. The Brazilian protocol follows the same guidelines to prevent MTCT of HIV [7].

Nevertheless, the increased use of potent and complex antiretroviral regimens during pregnancy can cause adverse effects in pregnant women and their newborns [8,9]. The most frequent maternal adverse effects are hematologic, hepatic and dermatologic alterations, metabolic disturbances, pre-eclampsia, and viral resistance [10-14].

The Women's Hospital at University of Campinas School of Medical Sciences (CAISM/UNICAMP) has been running a program for pregnant women infected with HIV since 1988. The objective of this study was to evaluate the ART maternal adverse effects in a large cohort of pregnant women infected with HIV

followed at the Obstetrics Clinic in this Brazilian public university hospital between 2000 and 2015.

Subjects and Methods

Observational analytic study based on the evaluation of a historic cohort in a population of pregnant women infected with HIV between 2000 and 2015 followed at the Obstetrics Clinic at the University of Campinas School of Medical Sciences (CAISM/UNICAMP). The women were selected from the clinical records in the medical files and from the epidemiologic Health Surveillance Agency data available in the clinic. A specific form was developed to collect all the information. The following variables were analyzed: pregnant women's epidemiologic and clinical characteristics, antiretroviral treatment administered, delivery characteristics, MTCT of HIV, adverse hematologic and hepatic effects, and glucose and lipids metabolic disorders. The time of pregnancy when antiretroviral treatment was introduced was described in terms of gestational weeks; women in antiretroviral treatment in their last menstrual period were considered in treatment at conception. Peripartum viral load and CD4 were measured at least six weeks prior to delivery. For the global analysis, the combination of antiretroviral drugs was classified as: monotherapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) zidovudine (AZT); double therapy with NRTI (AZT and lamivudine-3TC) or combined therapy (ART) defined as a combination of at least three drugs with no less than one protease inhibitor (PI) or one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). Women using the PI darunavir (DRV), lopinavir (LPV) and atazanavir (ATV) also received booster of ritonavir (R). To evaluate the adverse effects, the main assessed

outcomes were: laboratory abnormalities: anemia (hemoglobin < 11g/dl), low platelets count (platelets < 150000/ml), liver function tests abnormalities (at least one: alanine aminotransferase-ALT > 34 U/L, aspartate aminotransferase-AST > 45 U/l, alkaline phosphatase-ALCPH > 104 U/l, gamma-glutamyl transferase-GGT > 42 U/l, bilirubin > 1,0 mg/dl); diabetes (glycemic curve with at least one abnormal value: fasting \geq 92 mg/dl, after the first hour \geq 180 mg/dl, after the second hour \geq 152 mg/dl) and dyslipidemia (at least one abnormality: total cholesterol \geq 200 mg/dl, triglyceride 150 \geq mg/dl).

All newborns exposed to HIV infection were followed by the Pediatric Immunodeficiency Service at the same University Hospital. The cases with no final HIV infection diagnosis due to loss of follow-up were contacted by phone. This study was approved by the Institution's Ethics in Research Committee (protocol #351/2006).

Descriptive analysis was shown in terms of absolute (n) and relative (%) frequencies, mean, median and standard deviation. Chi-square or Fisher exact test ($n < 5$) was used to analyze the association between the categorical variables. For the continuous variables, the Student *t*-test (parametric data) or Mann-Whitney (non-parametric data) were used. The specific effects of the different antiretroviral regimens were analyzed using relative risk (RR) with its respective *p* values. A multivariate Cox Logistic Regression was done. A 95% confidence interval (CI) and a significant level of 0.05 were used. Statistical analysis was performed using SAS version 9.4.

Results

Between 2000 and 2015, there were 47,841 births at the university hospital. From these, 801 were from pregnant women infected with HIV, with a 1.67% prevalence rate. Data referring to 14 multiple births were not replicated for the maternal analysis. Figure 1 shows all the eligible cases, the follow-up losses and the final number of 793 pregnancies and 787 children. The MTCT rate in this cohort was 2.3%. In the last 5 years of this study, of the 350 infected pregnant women, there were only three cases of HIV transmission, corresponding to a MTCT rate of 0.8%.

Pregnant women, prenatal care and delivery characteristics

The mean age of the pregnant women was 28 years; 61.2% were white, 60.9% completed elementary school and the median parity was one child. Pregnancy was planned in 25.7% of the cases and 44% had previously used some birth control method. The exposure category of HIV was heterosexual in 93% of the women and 10 of them (2.5%) had acquired the infection through MTCT. Regarding the HIV diagnosis, 62% were aware of their serologic status and 40.7% had already used some antiretroviral regimen previously to this pregnancy. Only 27.6% were in use of antiretroviral therapy at conception and the most common combinations were two NRTI and one PI or one NNRTI. Eighty-one of them (10.2%) got pregnant using Efavirenz (EFV). The median number of prenatal appointments was 7.6 (maximum of 18). The median gestational week at the beginning of prenatal care was 17.1 weeks.

A little more than half (52.7%) of the women presented at least one gestational complication: substance abuse (crack) in 14.3%, smoking (14.3%), preterm labor (14.2%), hypertension (7.4%), alcoholism (5.8%), intrauterine growth restriction (4.4%) and psychiatric problems (2.9%) among others. At least 777 women (84.8%) presented at least one infection: urinary infection (34.9%), bacterial vaginosis (33.8%), *Streptococcus B* colonization (33.4%), intracervical papillomavirus/neoplasia (14.3%), hepatitis C (7.6%), latent tuberculosis (5.6%), syphilis (5.2%), genital herpes (2.2%), active tuberculosis (1.7%) and hepatitis B (0.4%). Only four patients presented multiresistant virus in genotyping test (3.3%).

Regarding HIV infection during pregnancy, 51.3% of pregnant women were classified into the CDC stage 2 and 18.5% were classified as having AIDS (stage 3). Only 32 women (4.1%) presented opportunistic infections during pregnancy. Only 15 (1.9%) women did not use antiretroviral therapy while pregnant because the HIV diagnosis was made at admission for delivery. The 81 patients in use of efavirenz in the first trimester had the drug changed to PI during prenatal care, except for one which kept it through the gestational period. Four pregnant women were using EFV at the end of the gestation, including three which started EFV in the second trimester. Monotherapy with AZT was used by 23 (2.9%) women and only 11 (1.4%) used the double therapy (zidovudine and lamivudine). Most of the pregnant women used combined ART: 17.4% with two NRTI and nevirapine (NVP), 16.9% with two NRTI and nelfinavir (NFV), 53.7% with two NRTI and lopinavir/ritonavir (LPV/R), 4.3% with two NRTI and other PI (26 with ATV/R, 6 with indinavir, 3 with darunavir, 3 with saquinavir and 2 with fosamprenavir). Five women used a combination of two NRTI with NVP and PI

(3 with LPV/R, 1 with ATV/R and 1 with NFV) simultaneously and were excluded from the adverse effects analysis. The most used NRTI were zidovudine (AZT) and lamivudine (3TC). AZT was changed to tenofovir (TDF) in 41 cases, to stavudine in seven cases and to abacavir in one case. The AZT combination with tenofovir cases (17 patients) were excluded from the specific analysis. The integrase enzyme inhibitor raltegravir (RAL) was added to the ART in seven cases (four cases included in the LPV/R group), mostly in the late gestational weeks with the goal of reaching undetectable viral load at delivery (Table 1).

The median duration of antiretroviral therapy during pregnancy was 152.5 days (134.5 days for monotherapy with AZT, 231 days for NNRTI and 151 days for PI). The median initial CD4 count was 444 cells/ml (varying from 3 to 1,915) and the median perinatal CD4 count was 552 cells/ml. The median viral load at the first count was 1371 copies/ml. After ART, 432 (58.9%) women reached undetectable viral load in the peripartum.

Intravenous AZT was used in 94.8% of the cases. Regarding mode of delivery, in 92.8% of cases it was through cesarean, mostly due to the HIV infection. There were only four episiotomies in the vaginal births. Labor occurred in 42.1% of women, and 15.7% presented premature rupture of the membrane.

The mean gestational age at birth was 38 weeks. Preterm birth occurred in 21.7% and 22.5% of the newborns presented low birth weight. All newborns received oral AZT. Twenty-four (3.1%) children received nevirapine associated with AZT in the first week of life to reinforce the neonatal prophylaxis. All women received cabergoline for lactation inhibition, but two children were breastfed due to maternal wish.

Association between the ART regimens and obstetric characteristics

The women who used NNRTI (NVP) had the HIV diagnosis preferably during pregnancy ($p=0.0001$, RR 1.76 CI 1.31-2.36), and initiated prenatal care later ($p=0.0046$, RR 1.6 CI 1.14-2.25), compared to the women who used PI. Women who used NVP presented lower infectious ($p=0.0104$, RR 0.60 CI 0.44-0.81) and obstetric complications ($p=0.0006$, RR 0.6 CI 0.44-0.81), but higher risk of detectable viral load peripartum ($p=0.0012$, RR 1.70 CI 1.23-2.35), when compared to the ones using PI. In the same way, women who used NVP during pregnancy presented higher MTCT rate (RR 2.53 CI 1.37-4.65) compared to the ones who used PI (Table 2).

Regarding protease inhibitors, the women who used NFV during pregnancy presented lower risk for obstetric complications ($p<0.0001$, RR 0.42 CI 0.30-0.57) when compared to the ones using LPV/R. On the other hand, the women who used NFV presented higher peripartum detectable viral load ($p=0.0139$, RR 1.43 CI 1.06-1.95) in relation to the ones using LPV/R (Table 3).

When evaluating the nucleosides (AZT) and nucleotides (TDF) analogues, the pregnant women who used TDF had the HIV diagnosis preferably prior to pregnancy ($p=0.004$, RR 0.27 CI 0.12-0.64), and started prenatal care earlier ($p=0.0248$, RR 0.34 CI 0.12-0.91), but presented increased risk for obstetric complications ($p=0.0327$, RR 1.98 CI 1.04-3.77), when compared to the ones who used AZT (Table 4).

Maternal adverse effects

During pregnancy, 56% of the women presented anemia (27.5% in the first trimester and 40.8% in the third), 54.5% showed increased hepatic enzymes,

14.1% had low platelet count (9.5% and 6.3% in the first and third trimester, respectively), 2.7% had allergic reaction, and 11.6% presented increased bilirubin in the third trimester. Dyslipidemia was observed in 82% of cases; of those, 67.9% had increased total cholesterol and 84.4% had elevated triglycerides. Increased fasting glycemia occurred in 19.2% of the women.

Co-infection with hepatitis C virus (61 women) did not show a significant association with hepatic alteration ($p=0.0634$) or allergy ($p=0.0652$).

Gestational CD4 values higher than 250 cells/mm³ in the first (RR 0.91 CI 0.71-1.16) and in the last count (RR 0.94 CI 0.71-1.24) were not associated with a higher risk for hepatic changes.

In the multivariate analysis, the occurrence of coinfections during gestation increased the risk of developing maternal anemia (RR 1.52 CI 1.04-2.21). CD4 peripartum higher or equal to 200 cells/mm³ was associated with a lower occurrence of anemia (RR 0.67 CI 0.51-0.90) (Table 5).

Association between ART regimens and maternal adverse effects

Pregnant women who used NVP presented higher risk for elevated hepatic enzymes ($p<0.0001$, RR 4.26 CI 2.67-6.81) and for allergic reaction ($p=0.0018$, RR 2.71 CI 1.69-4.37), but lower risk for dyslipidemia ($p=0.0154$, RR 0.56 CI 0.35-0.89) and for alterations in fasting glycemia ($p=0.0320$, RR 0.55 CI 0.31-0.97), when compared with the ones using PI (Table 2).

In the protease inhibitors' evaluation, women who utilized NFV presented increased risk for hepatic enzymes' elevation ($p<0.0001$, RR 1.90 CI 1.38-2.62) and for allergic reaction ($p<0.0001$, RR 4.07 CI 3.19-5.20), but a lower risk for fasting glycemia alterations ($p=0.0153$, RR 0.56 CI 0.34-0.92), when compared

with the ones who used LPV/R. Pregnant women who utilized ATV/R presented higher risk for elevated bilirubin ($p=0.0002$, RR 5.17 CI 1.98-13.51) when compared to the ones that used LPV/R. In the analysis of the different PI regimens, there was no difference in preterm birth occurrence between the women who utilized NFV or LPV/R (Table 3).

In the nucleosides (AZT) and nucleotides (TDF) analogues comparison, there was no difference in adverse effects occurrence between AZT and TDF regimens (Table 4).

In the evaluation of the adverse effects associated with the timing of ART introduction, the women who initiated treatment during pregnancy presented increased risk for anemia ($p=0.0002$), for hepatic changes ($p=0.0032$) and for allergy ($p=0.0250$) than the ones who were already in use (data not shown).

In the multivariate analysis, starting ART during pregnancy (RR 1.35 CI 1.02-1.80) increased the risk for developing maternal anemia. The use of NVP (RR 2.04 CI 1.58-2.63), NFV (RR 1.50 CI 1.15-1.97) and ATV (RR 1.94, CI 1.22-3.08) increased the risk for hepatic alterations in pregnancy. The use of LPV (RR 2.08 CI 1.07-4.04) increased the risk for alterations in fasting glycemia during pregnancy (Table 5).

Discussion

In our study pregnant women infected with HIV presented significant rates of adverse effects, the majority, of low severity. Anemia and hepatic alteration occurred in more than half of the cases and lower platelets count in almost 15%. Less than 3% presented allergic reaction.

The Obstetric Clinic in CAISM/UNICAMP is a reference service for HIV infected women in the Campinas region and serves a low-income population with less schooling. The great majority of the cases are highly complex including users of psychoactive substances (mainly crack). In this updated cohort of 15 years of medical care, the great majority of women utilized ART during pregnancy, delivered through cesarean, received intravenous zidovudine during labor, did not breastfeed and their newborns received oral AZT for six weeks.

The antiretroviral drugs used in pregnant women during the study years varied according to the Brazilian Ministry of Health's recommendations. Since 2000, an ART regimen with three combined drugs has been in use [7].

One unquestionable benefit of using ART during pregnancy is the viral load control which directly impacted MTCT. In our study, analyzing 793 pregnancies of women infected with HIV, the MTCT rate was 2.3%, close to the World Health Organization (WHO) Global Plan's goal [15,16]. Nevertheless, it is important to stress that among the 350 infected pregnant women in the cohort's last 5 years, there were only three cases of MTCT, all from women with lower adherence to treatment and in use of psychoactive substances. Previous studies from the same clinic showed MTCT rates of 2.9% in 2000 and 3.7% in 2009, the last one strongly related to no adherence to antiretroviral treatment during pregnancy [17,18].

It is known that using complex and potent antiretroviral regimens during pregnancy can cause adverse effects for the mother and the newborn, including the organogenesis period [8,9]. The physiologic changes in pregnancy affect the kinetics of absorption, distribution, biotransformation and elimination of medication, potentially altering pregnant woman's susceptibility to the toxicity of different drugs [7]. These changes cause pharmacokinetic alterations with consequent reduction of exposure to most of the drugs during the gestational period, especially in the second and third trimesters, as it was observed with TDF, AZT, EFV, NVP, rilpivirine, atazanavir, fosamprenavir, LPV/R and raltegravir. However, it is not always necessary to adjust their dosages until the end of pregnancy [19].

It is acknowledged that pregnancy does not lead to maternal disease progressing, although in patients infected with HIV maternal mortality is higher than in the uninfected ones, either because of pneumonia and tuberculosis or due to obstetrics' comorbidity like puerperal sepsis [20]. On the other hand, it is known that antiretroviral therapy is associated with reduction in mortality and in disease progression in these patients [21,22].

The most frequent and significant maternal adverse effects studied are hematologic, hepatic and dermatologic alterations, metabolic disturbances like diabetes mellitus and dyslipidemia, pre-eclampsia and viral resistance [8,23].

Our study demonstrated a global anemia rate of more than 50% in pregnant women exposed to ART, which is in accordance with the international and national literature. Study showed high anemia occurrence in Brazilian pregnant women [24]. This adverse effect was not associated with any specific antiretroviral drug in our multivariate data analysis, but was associated with the

starting of ART during pregnancy, with the occurrence of infectious complications and with peripartum CD4 count lower than 200 cells/mm³.

It is known that anemia in pregnant women infected with HIV can be associated with other causes besides ART, such as advanced maternal disease, iron and folic acid deficiency, malnutrition, intestinal parasitosis, and increased intravascular volume (hemodilution); all significantly associated with increased risk for maternal mortality [25,26].

The use of zidovudine is one of the causes of cytopenia in pregnant women infected with HIV. In general anemia occurs at the beginning of treatment, in the first 12 weeks of use, and it is frequently associated with low CD4 count and advanced disease [27-29], as demonstrated in our data.

Even when it is known that AZT is not the only cause of anemia in pregnancy, and that ART is linked to improved health, particularly in lower income countries, anemia is the most common adverse effect associated with AZT use in pregnancy, independently of the regimen [30-32]. A study with 1,070 pregnant women in sub-Saharan Africa between 2005 and 2008 reported the same results [33]. Many studies have been demonstrating high rates of anemia independently from the treatment regimen, as the one in South Africa with 408 pregnant women and 64.2% rate of anemia [34]. Similarly, our multivariate analysis showed that low CD4 count is a risk factor associated with anemia.

Our data did not show a significant difference in the occurrence of anemia between pregnant women who used AZT or TDF regimens. We did not compare the use of monotherapy with AZT and combined ART because of the small number of cases using just AZT (23 cases). A clinical trial (PROMISE Trial) in six sub-Saharan African countries and India compared monotherapy with combined

regimens (AZT/3TC/LPV/R or TDF/Emtricitabine/LPV/R) and demonstrated that maternal adverse effects were more frequent with combined regimens, although the difference was not significant [35].

A study with 117 pregnant women in 2011 demonstrated adverse hematologic and hepatic effects and gestational cholestasis particularly associated with nevirapine, zidovudine and nelfinavir use. The higher rates of discontinuation or substitution due to adverse effects or intolerance occurred with these same drugs: nevirapine (16%), zidovudine (10%) and nelfinavir (9%), while only 1% of patients in use of lopinavir/ritonavir had their drugs changed [36]. Our data also evidenced an increased risk of elevated hepatic enzymes with the use of combined ART. In the multivariate analysis, the use of nevirapine was associated with increased risk for hepatic alterations during pregnancy, although NFV and ATV were also associated with these adverse effects.

In our cohort, nevirapine was the most utilized NNRTI. It was associated with increased hepatic alterations and allergy, in agreement with recently published researches. Using NVP in pregnant women, especially with CD4 count higher or equal to 250 cells/mm³ is debatable, due to elevated risk for hepatic toxicity and allergy already demonstrated [37,38]. This drug is considered an alternative, seldom recommended for pregnant women in Brazil.

Data from a 2006 Brazilian study evaluating NVP adverse effects in 197 pregnant women reported a 5.5% toxicity rate, 4.5% of exanthema with only one case of Stevens-Johnson Syndrome, and 1.5% of hepatotoxicity including one severe case [39]. That study also described hepatitis C virus as the only risk factor for NVP toxicity, which was also demonstrated in recent studies [40,41]. In

our cohort, pregnant women coinfecting with hepatitis C virus did not present higher hepatotoxicity due to ART use.

A recent systematic review of 3,582 pregnant women from 14 countries showed 3.6% frequency of severe hepatic toxicity, 3.3% of severe exanthema and a 6.2% of NVP discontinuation. Nevertheless, these results were comparable to the frequencies observed in the general adult population and among the non-pregnant women in that study. Among the pregnant women with CD4 count higher than 250 cells/mm³, there was a non-significant tendency to an increased chance of general and severe adverse cutaneous events and an increased risk of ART change due to side effects [42]. In our study, despite the low rates of maternal allergy associated with NVP, there were three cases of Stevens-Johnson Syndrome with total recovery.

A clinical trial in Uganda compared LPV/R and efavirenz (EFV) use in 389 women infected with HIV during pregnancy and puerperium and found no difference in the adverse effects such as anemia and neutropenia related to the two drugs. On the other hand, the pregnant women who utilized EFV presented higher viral suppression at delivery compared to the ones in use of LPV/R, although this difference was extinguished one year after birth [43]. In our study only four pregnant women were using EFV by pregnancy's conclusion and only one of them used it continuously from the beginning to the end. Although for years EFV has been largely used in adults' antiretroviral regimens due mainly to its highly potent effects and its simpler posology, only recently and after its security was demonstrated, was this drug suggested as the preferable regimen for pregnant women [6,44]. For this reason, in 2015 the Brazilian Health Ministry recommended EFV as the chosen drug for initial treatment [45]. Nevertheless,

recent studies discussed its significant collateral effects, in special the neuropsychiatric and the increased risk for suicide [46,47], besides its lower potentiality when compared to the promising integrase inhibitors [48]. Because of this, the most recent Brazilian recommendation is to use raltegravir (RAL) as first choice to complete ART regimen in pregnancy [7].

Until 2015 the main recommended drug for pregnant women in Brazil was lopinavir/ritonavir (LPV/R). Atazanavir/ritonavir (ATV/R), which was highly recommended in international guidelines, was restricted in Brazil to first line PI intolerance cases and was associated with higher risk for elevated bilirubin, without clinical implications to the newborn. It is known that protease inhibitors can cause lipid metabolic changes, metabolic syndrome, lipodystrophy, changes in the carbohydrate metabolism and increased cardiovascular risk in every HIV infected patient [49-51]. Some studies had demonstrated that during pregnancy women in use of PI also presented higher rates of dyslipidemia, metabolic syndrome, lipodystrophy, diabetes and pre-eclampsia [23,52-54], as some of our data also demonstrated.

Our study showed high rates of metabolic changes in pregnant women infected with HIV: dyslipidemia in more than 80% and alterations in the fasting glycemia in almost 20% of the cases. When evaluating the different ART classes, PI use was associated with elevated risk for dyslipidemia and fasting glycemia alterations when compared to NVP use. In the multivariate analysis, LPV use was associated with elevated risk for alterations in fasting glycemia, demonstrating the need for its early evaluation and diagnosis in the pregnant women exposed to PI, and the need to revise the criteria for indicating PI to women with known risk factors for diabetes, such as obesity. Although it is recommended, the

glycemic curve test to detect gestational diabetes was not broadly done in the women in our cohort.

On carbohydrates metabolism, a 2005 study showed that some antiretroviral drugs increased the TNF α , IL-6 e IL-1 β pro-inflammatory cytokines involved in changes of adipocytes' function and in the decrease of adiponectin, a positive modulator for insulin sensitivity [55]. The increased risk for diabetes in HIV infected pregnant women is controversial. A study with 45 pregnant women in use of ART (25 with NFV) and 12 in the control group showed an increased risk for diabetes among 1 and 7% and for carbohydrates intolerance among 16 and 61% in patients in use of PI [56]. A multicentric randomized clinical trial with 1,407 women observed a general rate of gestational diabetes in 2.1%, higher with PI use (4.6%) [57].

On the other hand, there are studies that did not observe association between PI use and gestational diabetes [58]. A recent study with 149 pregnant women in use of ART, with 93.7% on PI, showed 2.8% rate of intolerance to carbohydrates and 2.1% of gestational diabetes, with no difference between PI and other classes of ART users [59]. These results differ from our findings, in which one fifth of the women presented alterations in the glucose metabolism and an evident association with PI (LPV/R) was found.

One limitation of our study was the loss of follow-up of 78 children despite the many efforts to contact the families, so they could be reevaluated to clarify the HIV diagnostic status. Nevertheless, our study focus was on the evaluation of adverse effects to which we produced consistent data on a clinical cohort in use of ART following the Brazilian Health Ministry's recommendations, using guidelines very similar to the international ones. Data collection based on

information registered in the women and children clinical records might have contributed to a possible register bias.

Our data showed more than 700 evaluations of pregnant women infected with HIV followed in a specialized clinic showing that the ART choices recommended by the Brazilian Health Ministry were adequate, leading to low gravity adverse effects and reaching excellent rates of MTCT.

Conclusions

Despite the growing evidence on the unquestionable benefits of antiretroviral treatment during pregnancy, the clinical monitoring on drug safety and efficacy is of extreme importance to optimize the treatment recommendations. Knowing for sure the real occurrence of higher or lower intensity adverse effects associated with the patient's clinical case and history can help in choosing the best drug to compose a therapeutic regimen: one offering less risk for HIV transmission and high viral control, associated with reduced maternal adverse effects. In that sense, it was mandatory to substitute the pregnant women's antiretroviral treatment regimens currently in use in Brazil, propagated by the Ministry of Health's Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines, which prioritize integrase inhibitors to improve adherence and to reduce adverse effects, impacting significantly maternal, fetal and neonatal health's evolution.

List of abbreviations

3TC - lamivudine

AIDS - acquired immunodeficiency syndrome

ALCPH - alkaline phosphatase

ALT - alanine aminotransferase

ART - antiretroviral therapy

AST - aspartate aminotransferase

ATV - atazanavir

AZT - zidovudine

CAISM/UNICAMP - Women's Hospital at University of Campinas School of Medical Sciences

CI - confidence interval

DRV - darunavir

EFV - efavirenz

GGT - gamma-glutamyl transferase

HIV - human immunodeficiency virus

LPV - lopinavir

MTCT - mother-to-child transmission

NFV - nelfinavir

NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

NRTI - nucleoside reverse transcriptase inhibitors

NVP - nevirapine

PI - protease inhibitor

R - ritonavir

RAL - raltegravir

RR - relative risk

TDF - tenofovir

WHO - World Health Organization

Declarations

Ethics approval and consent to participate: This research project was approved by the Research Committee at the Department of Gynecology and Obstetrics CAISM/UNICAMP and by the University of Campinas School of Medical Sciences Ethics Review Board (Project number 351/2006) and since it is a retrospective study, it was exempt from an informed consent form.

Consent for publication: Not applicable.

Availability of data and materials: The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: This project received no funding from any research agency.

Author's contributions: AMD and HM participated in all steps of the study, including research planning, data collection, analysis and writing the manuscripts. FC, FL and IM participated in data collection. EA and GJL performed a review of the article. All authors gave suggestions, read the manuscript carefully, fully agreed on its content and approved the final version.

Acknowledgments: The authors would like to thank Marina Polydoro for the data collecting, Gislaine Carvasan for the statistical analysis, and Maria Sílvia Setubal for the language editing.

References

1. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373:795-807.
2. Baggaley R, Doherty M, Ball A, Ford N, Gottfried Hirschall G. Department of HIV/AIDS, World Health Organization, Geneva, Switzerland. The Strategic Use of Antiretrovirals to Prevent HIV Infection: A Converging Agenda. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 Suppl 3:159–60.
3. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 8 Suppl 5:506-10.
4. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331:1173-80
5. French CE, Thorne C, Byrne L, Cortina-Borja M, Tookey PA. Presentation for care and antenatal management of HIV in the UK, 2009-2014. *HIV Med*. 2017;18 Suppl 3:161-170.
6. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva. 2013.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais. Brasília. 2017.
8. Newell IML, Bunders MJ. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8 Suppl 5:504-10.

9. Li N, Sando MM, Spiegelman D, Hertzmark E, Liu E, Sando D, et al. Antiretroviral Therapy in Relation to Birth Outcomes among HIV-infected Women: A Cohort Study. *J Infect Dis.* 2016; 213 Suppl 7:1057-64.
10. Morén C, Noguera-Julián A, Garrabou G, Rovira N, Catalán M, Bañó, et al. Mitochondrial disturbances in HIV pregnancies. *AIDS.* 2015; 29 Suppl 1:5-12.
11. Cohan D, Mwesigwa J, Natureeba P, Aliba Luwedde F, Ades V, et al. WHO option B+: early experience of antiretroviral therapy sequencing after cessation of breastfeeding and risk of dermatologic toxicity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 62 Suppl 3:101-3.
12. Browne JL, Schrier VJ, Grobbee DE, Peters SA, Klipstein-Grobusch K. Antiretroviral Therapy, and Hypertensive Disorders in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 70 Suppl 1:91-8.
13. Hoffmann CJ, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann JD, McIlleron H, Denti P, et al. Treatment Failure, Drug Resistance, and CD4 T-Cell Count Decline Among Postpartum Women on Antiretroviral Therapy in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71 Suppl 1:31-7.
14. Santini-Oliveira M, Friedman RK, Veloso VG, Cunha CB, Pilotto JH, Marins LM, et al. Incidence of antiretroviral adverse drug reactions in pregnant women in two referral centers for HIV prevention of mother-to-child-transmission care and research in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18 Suppl 4:372-8.
15. WHO. Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. UNAIDS. Geneva. 2011.
16. WHO. Progress Report on the Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children and keeping their mothers alive. UNAIDS. Geneva. 2015.
17. Amaral E, Assis-Gomes F, Milanez H, Cecatti JG, Vilela MM, Pinto e Silva JL. Timely implementation of interventions to reduce vertical HIV

transmission: a successful experience in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2007; 21 Suppl 6: 357-64.

18. Delicio AM, Milanez H, Amaral E, Morais SS, Lajos GJ, Pinto e Silva JLC, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a ten years period. *Reprod Health*. 2011; 8:35. doi: 10.1186/1742-4755-8-35.
19. Colbers A, Greupink R, Burger D. Pharmacological considerations on the use of antiretrovirals in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26 Suppl 6:575-88.
20. Lathrop E, Jamieson DJ, Danel I. HIV and maternal mortality. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014; 127 Suppl 2:213-5.
21. Liotta G, Mancinelli S, Nielsen-Saines K, Gennaro E, Scarcella P, Magid NA, et al. Reduction of maternal mortality with highly active antiretroviral therapy in a large cohort of HIV-infected pregnant women in Malawi and Mozambique. *PLoS One*. 2013; 8 Suppl 8: e71653. doi: 10.1371/journal.pone.0071653.
22. Calvert C, Ronsmans C. Pregnancy and HIV disease progression: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2015; 20 Suppl 2:122-45.
23. Senise JF, Castelo A, Martínez M. Current treatment strategies, complications and considerations for the use of HIV antiretroviral therapy during pregnancy. *AIDS Rev*. 2011; 13 Suppl 4:198-213.
24. Pinho-Pompeu M, Surita FG, Pastore DA, Paulino DS, Pinto E Silva JL. Anemia in pregnant adolescents: impact of treatment on perinatal outcomes *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 17:1-5.
25. WHO. Regional Office for Africa: Health Situation Analysis in the African Region. Geneva, Switzerland: Atlas of Health Statistics. 2011.
26. Saving Mothers 2008–2010. Fifth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in South Africa. Comprehensive Report. Compiled by the National Committee for Confidential Enquiry into Maternal Deaths.

Department Health Republic of South Africa. South Africa. 2012. <http://www.doh.gov.za/docs/reports/2012/savingmothersshort.pdf>.

27. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. *JAMA*. 1994; 272:437–42.
28. Mildvan D, Creagh T, Leitz G, Group APS. Prevalence of anemia and correlation with biomarkers and specific antiretroviral regimens in 9690 human-immunodeficiency-virus-infected patients: findings of the Anemia Prevalence Study. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23:343-55.
29. Iuliano AD, Weidle PJ, Brooks JT, Masaba R, Girde S, Ndivo R, et al. Neutropenia in HIV-Infected Kenyan Women Receiving Triple Antiretroviral Prophylaxis to Prevent Mother-to-Child HIV Transmission Is Not Associated with Serious Clinical Sequelae. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015; 14 Suppl 3:261-8.
30. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS*. 1998; 12:241-7.
31. Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H, Landesman S, Zorrilla C, Thompson B; Women and Infants Transmission Study. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38:449-73.
32. Odhiambo C, Zeh C, Angira F, Opollo V, Akinyi B, Masaba R, et al. Anaemia in HIV-infected pregnant women receiving triple antiretroviral combination therapy for prevention of mother-to-child transmission: a secondary analysis of the Kisumu breastfeeding study (KiBS). *Trop Med Int Health*. 2016; 21 Suppl 3:373-84.
33. Benn KD, Matthew F, Chersich, Mary M, Nicolas M, Marleen T, et al. Maternal anaemia and duration of zidovudine in antiretroviral regimens for preventing mother-to-child transmission: a randomized trial in three African countries. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13:522. doi: 10.1186/1471-2334-13-52.

34. Nandlal V, Moodley D, Grobler A, Bagratee J, Maharaj NR, Richardson P. . Anaemia in pregnancy is associated with advanced HIV disease. *PLoS One*. 2014; 9 Suppl 9: e106103. doi: 10.1371/journal.pone.0106103.
35. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. IMPAACT 1077BF/1077FF PROMISE Study Team. *N Engl J Med*. 2016; 375 Suppl 18:1726-37.
36. Weinberg A, Forster-Harwood J, Davies J, McFarland EJ, Pappas J, Kinzie K, et al. Safety and tolerability of antiretrovirals during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;2011:867674. doi: 10.1155/2011/867674.
37. Coster LO, Kumar PN. Contemporary Role Of Nevirapine in HIV Treatment. *Aids Rev*. 2012; 14 Suppl 2:132-44.
38. Cohan D, Mwesigwa J, Natureeba P, Aliba Luwedde F, Ades V, et al. WHO option B+: early experience of antiretroviral therapy sequencing after cessation of breastfeeding and risk of dermatologic toxicity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 62 Suppl 3: e101-3. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828011ca.
39. João E.S, Calvet G.A, Menezes J.A, D'ippolito M.M, Cruz M.L.S, Salgado L.A.T, et al. Nevirapine Toxicity In A Cohort Of Hiv-1–Infected Pregnant Women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194:199-202.
40. Snijdewind IJ, Smit C, Godfried MH, Nellen JF, de Wolf F, Boer K, et al. HCV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy. *J Infect*. 2012; 64 Suppl 4:409-16.
41. Andreotti M, Pirillo MF, Liotta G, Jere H, Maulidi M, Sagnò JB, et al. The impact of HBV or HCV infection in a cohort of HIV-infected pregnant women receiving a nevirapine-based antiretroviral regimen in Malawi. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:180. doi: 10.1186/1471-2334-14-180.
42. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013; 27 Suppl 7:1135-43.

43. Cohan D, Natureeba P, Koss CA, Plenty A, Luwedde F, Mwesigwa J, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir versus efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected pregnant Ugandan women. *AIDS*. 2015; 29 Suppl 2:183-91.
44. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014; 28 Suppl 2:S123-3.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais. Brasília. 2015.
46. Kenedi CA, Goforth HW. A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz. *AIDS Behav*. 2011; 15:1803-18.
47. Smith C, Ryom L, Monforte Ad, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(4 Suppl 3):19512. doi: 10.7448/IAS.17.4.19512.
48. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Tepler H, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK Investigators. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1–Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 63(1):77-85. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828ace69.
49. Rakotoambinina B, Médioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27 Suppl 5:443-9.
50. Justman JE, Benning L, Danoff A, Minkoff H, Levine A, Greenblatt RM, et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32 Suppl 3:298-302.

51. Guira O, Tiéno H, Diendéré AE, Sagna Y, Diallo I, Yaméogo B, et al. Features of Metabolic Syndrome and Its Associated Factors during Highly Active Antiretroviral Therapy in Ouagadougou (Burkina Faso). *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2016; 15 Suppl 2:159-63.
52. Andany N, Loutfy MR. HIV protease inhibitors in pregnancy: pharmacology and clinical use. *Drugs*. 2013; 73 Suppl 3:229-47.
53. Chougrani I, Luton D, Matheron S, Mandelbrot L, Azria E. Safety of protease inhibitors in HIV-infected pregnant women. *HIV/ AIDS Research and Palliative Care*. 2013; 5:253-62.
54. Guaraldi G, Stentarelli C, Da Silva AD, Luzi K, Neri I, Cellini M, et al. Metabolic alterations in HIV-infected pregnant women: moving to metabolic tailoring of antiretroviral drugs. *AIDS Rev*. 2014; 16 Suppl 1:14-22.
55. Lagathu C, Kim M, Maachi M, Vigouroux C, Cervera P, Capeau J, et al. HIV Antiretroviral Treatment Alters Adipokine Expression And Insulin Sensitivity Of Adipose Tissue In Vitro And In Vivo. *Biochimie*. 2005; 87 Suppl 1:65-71.
56. El Beitune P, Duarte G, Foss MC, Montenegro RM Jr, Spara P, Quintana SM et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22 Suppl 1:59-63.
57. Watts H, Balasubramanian R, Maupin Jr RT, Delke I, Dorenbaum A, Fiore S, et al. PACTG 316 Study Team. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency viruseinfected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190 Suppl 2:506-16.
58. Hitti J, Andersen J, McComsey G, Liu T, Melvin A, Smith L, et al. Protease inhibitor-based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(4):331.e1-7.

59. Moore R, Adler H, Jackson V, Lawless M, Byrne M, Eogan M, et al. Impaired glucose metabolism in HIV-infected pregnant women: a retrospective analysis. *Int J STD AIDS*. 2016; 27 Suppl 7:581-5.

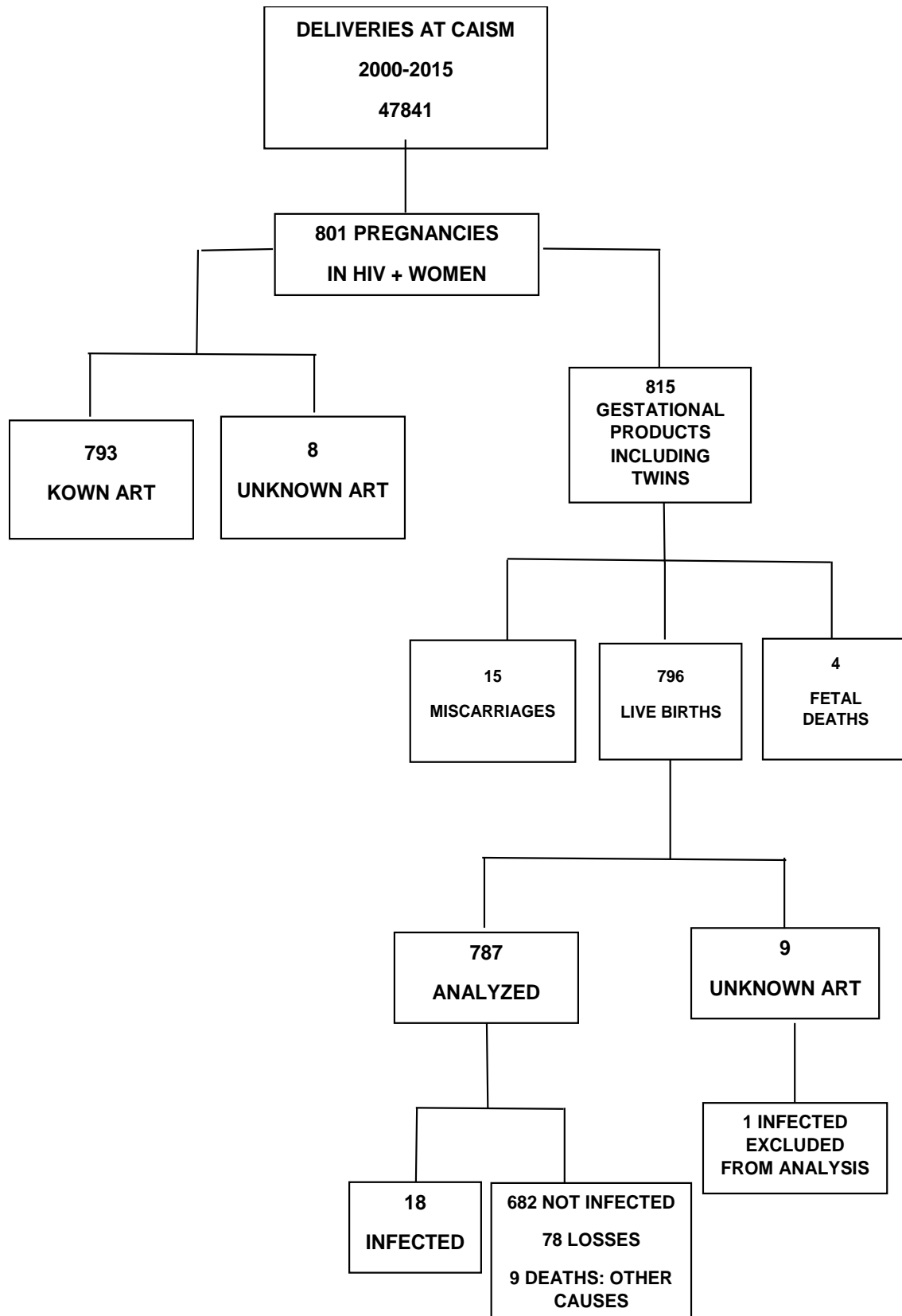


Figure 1. Flowchart of the study including pregnant women and newborns between 2000 and 2015
ART antiretroviral therapy

Table 1. Characteristics of pregnant women infected with HIV at CAISM/UNICAMP from 2000 to 2015

Characteristics		
	n	Median (%)
Age (years)	793	28 (13-46)
Parity	793	1 (0-9)
Schooling years (n= 769)		
< 8 yrs	468	60.9
8 - 11 yrs	248	32.2
> 12 yrs	39	5.1
No schooling	14	1.8
Ethnicity: White	485	61.2
HIV diagnosis (n=789)		
Prior to pregnancy	489	62.5
During pregnancy	294	37.5
In use of ART at conception (n=787)	217	27.6
In use of Efavirenz at conception (n=793)	81	10.2
Planned pregnancy (n=382)	98	25.7
Heterosexual transmission (n=408)	380	93.1
Opportunistic disease during pregnancy (n=785)	32	4.1
First CD4 median (cells/mm3)	734	444 (3-1915)
Peripartum CD4 median (cells/mm3)	175	552 (5-2164)
Median time of ART use	410	152.5 (4-292)
Peripartum Viral Load < 50 (copies/ml) (n=732)	432	58.9
CDC classification (n=758)		
1	227	29.9
2	391	51.6
3	140	18.5
Coinfections during pregnancy (n=787)	667	84.8
Obstetrics complications (n=792)	417	52.7
ART adherence during prenatal care	649	84.3
Changed ART (n=776)	149	19.2
Premature rupture of membranes (n=773)	121	15.7
Labor (n=447)	188	42.1
Intravenous AZT (n=775)	735	94.8
ART regimens during pregnancy (n=793)		
None	15	1.9
Monotherapy with AZT	23	2.9
NRTI + NRTI	11	1.4
NRTI + NRTI + NVP	138	17.4
NRTI + NRTI + NFV	134	16.9
NRTI + NRTI + LPV/R	426	53.7
Regimens with other PI	34	4.3
NRTI + NRTI + EFV	4	0.5
Regimens with PI + RAL	3	0.4
NRTI + NRTI+ NNRTI + PI	5	0.6
TOTAL	793	100

ART antiretroviral therapy, AZT zidovudine, NRTI nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors

NNRTI non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NVP nevirapine

EFV efavirenz, PI protease inhibitor, NFV nelfinavir, LPV lopinavir, R ritonavir, RAL raltegravir

CDC Centers for Disease Control and Prevention

Table 2. Comparative analysis between pregnant women in use of NNRTI and PI

Variables	NNRTI		PI		p*	RR	CI 95%
	n	%	n	%			
Race					0.0903		
White	79	55.6	378	63.3		1,00	
Not white	63	44.4	219	36.7		1,29	0.96-1.74
Schooling (years)					0.0027		
< 8	101	71.1	334	58.0		1.00	
8 – 11	32	22.5	204	35.4		0.58	0.41-0.84
> 12	4	2.8	31	5.4		0.49	0.19-1.26
No schooling	5	3.5	7	1.2		1.79	0.90-3.58
Timing of HIV diagnosis					0.0001		
Before pregnancy	70	49.3	395	66.4		1.00	
During pregnancy	72	50.7	200	33.6		1.76	1.31-2.36
GA at start of prenatal care					0.0046		
<= 12 weeks	35	25.9	145	39.6		1.00	
> 12 weeks	100	74.1	221	60.4		1.60	1.14-2.25
Use of ART prior to pregnancy					<0.0001		
Yes	32	22.5	279	46.7		0.40	0.28-0.58
No	110	77.5	318	53.3		1.00	
Coinfections during pregnancy					0.0104		
Yes	111	78.2	515	86.7		0.60	0.44-0.81
No	31	21.8	79	13.3		1.00	
Obstetrics complications					0.0006		
Yes	57	40.1	334	56.0		0.60	0.44-0.81
No	85	59.9	262	44.0		1.00	
ART adherence during pregnancy					0.3865		
Yes	121	86.4	494	83.4		1.21	0.78-1.88
No	19	13.6	98	16.6		1.00	
ART changes during pregnancy					<0.0001		
Yes	10	7.1	134	22.5		0.31	0.17-0.58
No	131	92.9	462	77.5		1	
Viral load after ART					0.0012		
Undetectable	57	47.5	365	63.4		1	
Detectable	63	52.5	211	36.6		1.70	1.23-2.35
Anemia					0.6635		
Yes	73	58.4	323	56.3		1.07	0.78-1.48
No	52	41.6	251	43.7		1	
Thrombocytopenia					0.4793		
Yes	15	12.1	83	14.5		0.08	0.51-1.38
No	109	87.9	488	85.5		1	
Hepatic alterations					<0.0001		
Yes	94	83.2	267	47.8		4.26	2.67-6.81
No	19	16.8	292	52.2		1	
Dyslipidemia					0.0154		
Yes	52	72.2	406	83.9		0.56	0.35-0.89
No	20	27.8	78	16.1		1	
Allergy					0.0018		
Yes	10	7.5	11	1.9		2.71	1.69-4.37
No	123	92.5	578	98.1		1	
Fasting glycemia alterations					0.0320		
Yes	12	11.9	112	21.1		0.55	0.31-0.97
No	89	88.1	418	78.9		1	
TOTAL	142	100	597	100			

(#) Numbers are different due to the lack of information on some patients

* Chi-square

GA gestational age, ART antiretroviral therapy

NNRTI non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, PI protease inhibitor

Table 3 . Comparative analysis between pregnant women in use of different protease inhibitors

Variables	ATV		NFV		LPV/R		p*	ATV x LPV		NFV x LPV		ATV x NFV	
	n	%	n	%	n	%		RR	CI 95%	RR	CI 95%	RR	CI 95%
Race							0.7555						
White	15	60	82	61.2	274	64.3		1.00		1.00		1.00	
Not white	10	40	52	38.8	152	35.7		1.19	0.55-0.59	1.11	0.82-1.50	1.04	0.50-2.17
Schooling (years)							0.0021						
< 8	17	68	89	66.9	223	54.9		1		1		1.00	
8 – 11	6	24	37	27.8	155	38.2		0.53	0.21-1.31	0.68	0.48-0.95	0.87	0.37-2.06
> 12	2	8	2	1.5	26	6.4		1.01	0.25-4.14	0.25	0.07-0.96	3.12	1.07-9.11
No schooling	0	0	5	3.8	2	0.5		-		2.5	1.52-4.13	-	
Timing of HIV diagnosis							0.0040						
Before pregnancy	23	92	77	58.3	284	66.7		1		1		1.00	
During pregnancy	2	8	55	41.7	142	33.3		0.19	0.04-0.78	1.31	0.97-1.77	0.15	0.04-0.62
GA at the beginning of prenatal care							0.0890						
<= 12 weeks	7	58.3	43	33.1	91	42.5		1		1		1.00	
> 12 weeks	5	41.7	87	66.9	123	57.5		0.55	0.18-1.67	1.29	0.96-1.73	0.39	0.13-1.16
Use of ART prior to pregnancy							<0.0001						
Yes	20	80	30	22.4	218	51.2		3.58	1.37-9.37	0.36	0.25-0.53	8.72	3.47-21.90
No	5	20	104	77.6	208	48.8		1		1		1.00	
Coinfections during pregnancy							0.2824						
Yes	24	96	118	88.1	362	85.6		3.85	1.53-27.96	1.69	0.78-3.66	2.87	0.41-19.92
No	1	4	16	11.9	61	14.4		1		1		1.00	
Obstetric complications							<0.0001						
Yes	18	72	46	34.3	266	62.4		1.51	0.65-3.54	0.42	0.30-0.57	3.82	1.69-8.61
No	7	28	88	65.7	160	37.6		1		1		1.00	
Adherence to ART during pregnancy							0.0797						
Yes	21	84	120	89.6	342	81.2		1.2	0.42-3.40	1.73	1.04-2.86	0.67	0.26-1.73
Não	4	16	14	10.4	79	18.8		1		1		1.00	
ART change during pregnancy							0.0070						
Yes	10	40	19	14.2	99	23.3		2.09	0.97-4.51	0.62	0.40-0.96	2.99	1.50-5.97
No	15	60	115	85.8	326	76.7		1		1		1.00	
CDC classification							0.0072						
1	5	20	38	29.7	131	31.2		0.34	0.12-0.96	1.54	0.88-2.70	0.28	0.11-0.72
2	10	40	76	59.4	207	49.3		0.42	0.18-0.98	1.84	1.09-3.10	0.28	0.13-0.59
3	10	40	14	10.9	82	19.5		1		1		1.00	
Viral load after ART							0.0139						
Undetectable	20	80	67	53.6	271	65		1		1		1.00	
Detectable	5	20	58	46.4	146	35		0.48	0.18-1.26	1.43	1.06-1.95	0.35	0.14-0.87
Anemia							0.2712						
Yes	11	44	77	60.6	228	55.5		0.65	0.30-1.39	1.18	0.86-1.61	0.57	0.28-1.18
No	14	56	50	39.4	183	44.5		1		1		1.00	
Thrombocytopenia							0.7602						
Yes	4	16	21	16.5	57	14		1.16	0.41-3.27	1.16	0.78-1.73	0.97	0.36-2.58
No	21	84	106	83.5	351	86		1		1		1.00	
Hepatic alterations							<0.0001						
Yes	20	80	77	62.1	165	41.4		5.17	1.98-13.51	1.9	1.38-2.62	2.14	0.85-5.38
No	5	20	47	37.9	234	58.6		1		1		1.00	
Dyslipidemia							0.6755						
Yes	19	90.5	86	82.7	295	83.8		1.79	0.43-7.46	0.94	0.60-1.47	1.81	0.4-7.17
No	2	9.5	18	1.3	57	16.2		1		1		1.00	
Allergy							<0.0001						
Yes	0	0	10	7.6	1	0.2		-		4.07	3.19-5.20		
No	25	100	121	92.4	421	99.8		1		1		1.00	
Fasting glycemia alterations							0.0525						
Yes	5	20.8	15	13.2	91	23.8		0.85	0.33-2.22	0.56	0.34-0.92	1.55	0.65-3.68
No	19	79.2	99	86.8	292	76.2		1		1		1.00	
TOTAL	25	100	134	100	426	100							

(#) Numbers are different due to the lack of information on some patients

(##) Not calculated

* Chi-square

GA gestational age, ART antiretroviral therapy, ATV atazanavir, NFV nelfinavir, LPV lopinavir, R ritonavir

CDC Centers for Disease Control and Prevention

Table 4. Comparative analysis between pregnant women in use of tenofovir and zidovudine

Variables	TDF		AZT		p*	RR	CI 95%
	n	%	n	%			
Race					0.7453		
White	24	58.8	444	61		1	
Not white	17	41.5	284	39		1.1	0.60-2.02
Schooling (years)					0,7421**		
< 8	24	58,5	430	61,0		1	
8 – 11	15	36,6	227	32,2		1.17	0.63-2.19
> 12	1	2,4	35	5,0		0.53	0.07-3.77
No schooling	1	2,4	13	1,8		1.35	0.20-9.29
Timing of HIV diagnosis					0.004		
Before pregnancy	35	85,4	430	59,4		1	
During pregnancy	6	14,6	288	39,8		0.27	0.12-0.64
GA at start of prenatal care					0.0248		
<= 12 weeks	10	62,5	180	35,2		1	
> 12 weeks	6	37,5	332	64,8		0.34	0.12-0.91
ART prior to pregnancy					<0.0001		
Yes	31	75,6	268	36,8		4.87	2.42-9.79
No	10	24,4	460	63,2		1	
Coinfections during pregnancy					0.1331		
Yes	38	92,7	606	83,9		2.34	0.73-7.46
No	3	7,3	116	16,1		1	
Obstetric complications					0.0327		
Yes	28	68,3	372	51,2		1.98	1.04-3.77
No	13	31,7	355	48,8		1	
ART adherence during pregnancy					0.1016		
Yes	31	75,6	600	85,1		0.56	0.28-1.12
No	10	24,4	105	14,9		1	
Changed ART during pregnancy					<0.0001		
Yes	18	43,9	123	17,3		3.39	1.88-6.11
No	23	56,1	588	82,7		1	
Viral load after ART					0.2029		
Undetectable	28	68,3	390	58,2		1	
Detectable	13	31,7	280	41,8		0.66	0.35-1.26
Anemia					0.5357		
Yes	21	51,2	378	56,2		0.83	0.46-1.50
No	20	48,8	295	43,8		1	
Thrombocytopenia					0.6366		
Yes	7	17,1	96	14,4		1.21	0.55-2.65
No	34	82,9	571	85,6		1	
Hepatic alterations					0.9417		
Yes	22	53,7	345	54,2		0.98	0.54-1.77
No	19	46,3	291	45,8		1	
Dyslipidemia					0.5009		
Yes	28	77,8	426	82,2		0.77	0.36-1.64
No	8	22,2	92	17,8		1	
Allergy					0.6228		
Yes	0	0,0	21	3			
No	41	100,0	684	97			
Fasting glycemia alterations					0.5068		
Yes	9	23,1	113	18,8		1.28	0.62-2.62
No	30	76,9	489	81,2		1	
TOTAL	41		728				

(#) Numbers are different due to the lack of information on some patients

* Chi-square, ** Fisher Exact

GA gestational age, ART antiretroviral therapy, TDF tenofovir, AZT zidovudine

Table 5. Multivariate analysis of risk factors associated with maternal adverse effects

Risk Factor	Anemia				Hepatic alterations				Dyslipidemia				Fasting glycemia alterations				Relative risk	Logistic Regression					
	Yes		No		Relative Risk		Logistic Regression		Yes		No		Relative risk		Yes				No				
	n	%	n	%	RR CI 95%	RR CI 95%	n	%	n	%	RR CI 95%	RR CI 95%	n	%	n	%			RR CI 95%	RR CI 95%			
Co-infection during pregnancy																							
No	35	9,2	63	23,8	1	1																	
Yes	378	99,7	263	99,2	1.65(1.17- 2.33)	1.52(1.04-2.21)																	
No information	1		2																				
First CD4 (cells/mm3)																							
< 200	66	19,0	19	6,1	1	1	52	14,2	32	10,4	1	1	82	17,7	21	21,4	1	15	12,2	59	11,5	1	1
>= 200	330	94,8	286	92,6	0.69(0.53-0.90)		315	85,8	276	89,6	0.86(0.64-1.16)		381	82,3	77	78,6	1.01(0.75-1.35)	108	87,8	453	88,5	0.95(0.55-1.63)	
No information	18		23				15		9				7		5			4		24			
Peripartum CD4 (cells/mm3)																							
< 200	59	16,6	13	4,1	1	1	43	11,7	29	9,4	1	1	65	14,0	13	13,1	1	12	9,8	48	9,4	1	1
>= 200	337	94,9	291	92,4	0.66(0.50-0.86)	0.67(0.51-0.90)	323	88,3	281	90,6	0.9(0.65-1.23)		399	86,0	86	86,9	0.98(0.71-1.34)	111	90,2	464	90,6	0.97(0.53-1.75)	
No information	18		24				16		7				6		4			4		24			
CDC classification																							
1	97	30,6	117	55,5	1	1	107	28,8	96	30,5	1	1	141	30,2	28	27,5	1	39	31,0	154	29,4	1	1
2	211	66,6	158	74,9	1.26(0.99-1.60)		191	51,3	160	50,8	1.03(0.82-1.31)		242	51,8	58	56,9	0.97(0.78-1.19)	63	50,0	274	52,3	0.93(0.62-1.38)	
3	95	30,0	41	19,4	1.54(1.16-2.05)		74	19,9	59	18,7	1.06(0.79-1.42)		84	18,0	16	15,7	1.01(0.77-1.32)	24	19,0	96	18,3	0.99(0.60-1.65)	
No information	11		12				10		2				3		1			1		12			
Peripartum viral load																							
Undetectable (<50 copies/ml)	215	108,0	205	166,7	1	1							309	66,3	54	56,3	1	81	66,4	314	61,4	1	1
Detectable (>=50 copies/ml)	178	89,4	102	82,9	1.24(1.02-1.52)								157	33,7	42	43,8	0.93(0.77-1.12)	41	33,6	197	38,6	0.84(0.58-1.22)	
No information	21		21										4		7			5		25			
Start of ART use																							
Before pregnancy	58	16,3	80	32,3	1	1	58	15,4	77	24,3	1	1	97	20,7	21	20,4	1	37	29,6	95	18,0	1	1
During pregnancy	350	98,3	240	96,8	1.41(1.07-1.86)	1.35(1.02-1.80)	319	84,6	240	75,7	1.33(1-1.76)		371	79,3	82	79,6	1(0.80-1.25)	88	70,4	434	82,0	0.6(0.41-0.88)	0.67(0.44-1.01)
No information	6		8				5						2		0			2		7			
NRTI																							
AZT	373	909,8	291	786,5	1	1																	
TDF	21	51,2	20	54,1	0.91(0.59-1.42)																		
No information	20		17																				
ART during pregnancy																							
NRTI + NRTI + NVP	72	21,1	49	17,6	1	1	92	26,0	17	5,6	2.04(1.58-2.63)	2.04(1.58-2.63)	52	11,5	19	19,8	1	10	8,3	87	17,5	1	1
NRTI + NRTI + NFV	77	22,5	50	17,9	1.02(0.74-1.41)		77	21,8	47	15,5	1.5(1.15-1.97)	1.5(1.15-1.97)	86	19,0	18	18,8	1.13(0.80-1.59)	15	12,4	99	19,9	1.28(0.57-2.84)	1.31(0.59-2.92)
NRTI + NRTI + LPV/R	228	66,7	183	65,6	0.93(0.72-1.22)		165	46,6	234	77,2	1	1	295	65,3	57	59,4	1.14(0.85-1.54)	91	75,2	292	58,8	2.31(1.20-4.43)	2.08(1.07-4.04)
NRTI + NRTI + ATV/R	11	3,2	14	5,0	0.74(0.39-1.40)		20	5,6	5	1,7	1.94(1.22-3.08)	1.94(1.22-3.08)	19	4,2	2	2,1	1.24(0.73-2.09)	5	4,1	19	3,8	2.02(0.69-5.91)	1.58(0.52-4.76)
No information	26		32				28		14				18		7			6		39			
Hepatitis C																							
No							345	90,6	299	94,3	1	1											
Yes							36	9,4	18	5,7	1.25(0.88-1.75)												
No information							1		0														

* Cox Logistic Regression
 ART antiretroviral therapy, NRTI nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors, AZT zidovudine, TDF tenofovir
 NVP nevirapine, NFV neftinavir, LPV lopinavir, ATV atazanavir, R ritonavir
 CDC Centers for Disease Control and Prevention

4.2.Artigo 2. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study

Confirmation of your submission to Reproductive Health - REPH-D-17-00372

E

Reproductive Health Editorial Office <em@editorialmanager.com>

Responder

qua 29/11, 22:29

Você

Você encaminhou esta mensagem em 29/11/2017 23:32

REPH-D-17-00372

Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy: a cohort study

Adriane Delicio; Giuliane Jesus Lajos; Eliana Amaral; Fernanda Cavichioli; Marina

Polydoro; Helaine Milanez

Reproductive Health

Dear Dr. Delicio,

Thank you for submitting your manuscript 'Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy: a cohort study' to Reproductive Health.

The submission id is: REPH-D-17-00372

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<http://reph.edmgr.com/>

If you have forgotten your username or password please use the "Send Login Details" link to get your login information. For security reasons, your password will be reset.

Best wishes,

Editorial Office

Reproductive Health

<https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/>

Title: Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study

Authors: Adriane M Delicio^{1,2,3}, Giuliane J Lajos¹, Eliana Amaral¹, Fernanda Cavichioli¹, Marina Polydoro¹, Helaine Milanez¹

1.Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, Brazil.

2.Department of Clinics, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, Brazil.

3.Referral Center for STIs and AIDS of Campinas, Brazil.

adri36_unicamp@hotmail.com, giuliane@unicamp.br, elianaa@unicamp.br,
fecavichioli@gmail.com, mapolydoro@gmail.com, helaine@caism.unicamp.br

Corresponding author: Adriane M Delicio

adri36_unicamp@hotmail.com

Abstract

Introduction: Antiretroviral therapy (ART) in pregnancy was associated with a drastic reduction in HIV mother-to-child transmission (MTCT), although it was associated with neonatal adverse effects. The aim of this study was to evaluate the neonatal effects to maternal ART. **Methods:** This study was a cohort of

newborns from HIV pregnant women followed at the CAISM/UNICAMP Obstetric Clinic from 2000 to 2015. The following adverse effects were evaluated: anemia, thrombocytopenia, liver function tests abnormalities, preterm birth, low birth weight and congenital malformation. Data collected from patients' files was added to a specific database. Descriptive analysis was shown in terms of absolute (n) and relative (%) frequencies and mean, median and standard deviation calculations. The association between variables was tested through Chi-square or Fisher exact test ($n < 5$) and relative risk (RR) with its respective p values for the categorical ones and t -Student (parametric data) or Mann-Whitney (non-parametric data) for the quantitative ones. The significant level used was 0.05. A multivariate Cox Logistic Regression was done. Statistical analysis was performed using SAS version 9.4. **Results:** Data from 787 newborns was analyzed. MTCT rate was 2.3%, with 0.8% in the last 5 years. Observed neonatal adverse effects were: liver function tests abnormalities (36%), anemia (25.7%), low birth weight (22.5%), preterm birth (21.7%), children small for gestational age (SGA) (18%), birth defects (10.2%) and thrombocytopenia (3.6%). In the multivariate analysis, peripartum CD4 higher than 200 cells/mm³ was protective for low birth weight and preterm birth. Neonatal anemia was associated with preterm birth and exposure to maternal AZT. Liver function tests abnormalities were associated with detectable peripartum maternal viral load and exposure to nevirapine. No association was found between different ART regimens or timing of exposure with preterm birth, low birth weight or congenital malformation. **Conclusion:** Highly active antiretroviral treatment in pregnant women and viral load control were the main factors associated with MTCT reduction. Antiretroviral

use is associated with a high frequency but mainly low severity adverse effects in newborns.

Keywords: HIV; Toxicity; Adverse effects; Antiretroviral therapy; Pregnancy; Newborn.

Additional non-English language abstract (Portuguese)

Introdução: O uso da terapia antirretroviral (TARV) na gestação se associou a dramática redução da transmissão vertical (TV) do HIV, porém demonstrou poder estar relacionado a efeitos adversos neonatais. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos neonatais decorrentes da exposição à TARV materna.

Métodos: estudo observacional analítico de uma coorte de recém-nascidos de gestantes infectadas pelo HIV atendidos no Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP entre 2000 e 2015. Foram avaliados os seguintes efeitos adversos: anemia, plaquetopenia, alteração hepática, prematuridade, baixo peso e malformação congênita. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes e inseridos em banco específico. A análise descritiva foi realizada por meio de frequências simples (n) e relativas (%) e cálculos de média, desvio-padrão e mediana. As associações entre variáveis foram testadas por meio do Qui-quadrado ou Exato de Fisher ($n < 5$) e Razão de Risco com respectivo valor de p para as categóricas e através do t Student (dados paramétricos) ou Mann-Whitney (não-paramétricos) para as quantitativas. O nível de significância foi de 0,05. A análise multivariada foi realizada por meio da Regressão Logística de Cox. No processamento e análise dos dados, foi utilizado o programa SAS 9.4.

Resultados: foram analisados dados de 787 recém-nascidos. A taxa de TV do

HIV foi de 2,3%, sendo 0,8% nos últimos 5 anos. Os efeitos adversos observados foram alteração hepática (36%), anemia (25,7%), baixo peso (22,5%), prematuridade (21,7%), crianças pequenas para idade gestacional (PIG) (18%), malformações congênitas (10,2%) e plaquetopenia (3,6%). Em análise multivariada, o CD4 periparto maior que 200 células/mm³ foi protetor para baixo peso e prematuridade. A anemia esteve associada ao parto prematuro e à exposição a zidovudina materna. A alteração hepática esteve associada à carga viral materna periparto detectável e à exposição a nevirapina. Não houve associação entre diferentes esquemas de TARV e tempo de exposição às drogas maternas com prematuridade, baixo peso e malformação congênita. **Conclusão:** a TARV potente materna com consequente controle da carga viral é o maior fator responsável pela redução da TV do HIV. Ela está associada a frequência elevada de efeitos adversos no recém-nascido, porém a maioria de menor gravidade.

Palavras-chave: HIV; Toxicidade; Efeitos adversos; Terapia antirretroviral, Gestação; Recém-nascido.

Plain English Summary

HIV treatment during pregnancy controls maternal disease and reduces the risk of transmitting the virus to the baby. However, medication can cause some adverse effects in newborns such as anemia and liver changes, besides low birth weight or birth before the baby is completely mature. Our study was an investigation about the impact of the antiretroviral therapy over infants' health. We studied information on 787 children born from HIV positive women between 2000 and 2015 at the Women's Hospital at UNICAMP. After data analysis, we

observed that the HIV transmission to the baby was low, especially in the last five years of the research. We also found a high occurrence of liver changes (36%), anemia (25.7%), low birth weight (22.5%), premature babies (21.7%) and birth defects (10.2%). Of these findings, prematurity, low birth weight or birth defects were not caused by the medication used during pregnancy. On the other hand, anemia and liver changes in the babies could have been caused by the mothers' medication. From our study we concluded that, despite the high occurrence of side effects in the children born from mothers who tested positive for HIV, they are not severe, confirming the need for mother to take medication during pregnancy so the children can be born free from HIV.

Introduction

Around 36.7 million people are infected with human immunodeficiency virus (HIV) in the world. Of the 1.8 million new infections in 2016, almost half were women and 160,000 were children under 15 years who were infected through mother-to-child transmission (MTCT) [1].

MTCT can occur during pregnancy, delivery or breastfeeding. With no intervention MTCT risk was near 40% [2,3]. Antiretroviral therapy (ART) for pregnant women is the best intervention to reduce the risk of infection to rates lower than 2%, increasing maternal and infant life expectancy [4,5].

Through the years, the monotherapy with zidovudine recommended in the 1994 ACTG 076 protocol changed to a 3-drug antiretroviral therapy (ART). World Health Organization (WHO) treatment guidelines in 2013 recommended the universal use of ART in HIV infected pregnant women (B+ Option),

independently of the CD4 count or the diseases status [6,7]. ART should be maintained after birth to control maternal disease and to prevent MTCT and sexual HIV transmission (7). The treatment to HIV pregnant women follows the guidelines to ART in HIV infected adults [8].

The effects on the child and the ART safety use in the mother has been demonstrated through the years. Despite the unquestionable benefits of ART in reducing MTCT of HIV and the differences in the placental and pharmaco-kinetic transference of ART during pregnancy, every drug carries a potential risk for adverse effects [9]. The progressive presence of maternal antiretroviral in meconium with the increased gestational age demonstrates the fetal exposure to these drugs [10]. The adverse effects described in most of the studies are mainly hematological, hepatic and mitochondrial changes, preterm birth and low birth weight, neonatal mortality, fetal growth restriction, congenital malformation and viral resistance [11-14].

The Women's Hospital at University of Campinas School of Medical Sciences (CAISM/UNICAMP) has maintained a program for pregnant women infected with HIV since 1988, and has accumulated great experience in the use of ART. The aim of this study was to evaluate adverse hematologic and hepatic effects, preterm birth and low birth weight in a cohort of infants whose mothers had HIV infection and were followed at the Obstetrics Clinic in a public university hospital in Brazil.

Subjects and Methods

Observational analytic study based on the evaluation of a historic cohort of pregnant women infected with HIV and their exposed newborns seen at the Obstetrics Clinic at the University of Campinas School of Medical Sciences (CAISM/UNICAMP) between 2000 and 2015. Data about the women and their newborns was collected from the clinical files and from the epidemiologic Health Surveillance Agency. A specific form was developed to collect all the information.

The following variables were analyzed: pregnant women's epidemiological and clinical characteristics, regimens of ART used, mode of delivery, MTCT of HIV, newborn characteristics (weight, height, age by Capurro, Apgar, birth defects, neonatal disease), use of post-natal prophylaxis and newborn's laboratorial results (anemia, thrombocytopenia, liver function tests abnormalities). Neonatal death was defined as death of a live birth up to 28 days and fetal death as birth with no signs of life after the 20th week of gestational age. Time of ART introduction was described in gestational weeks; women in use of ART in the last menstrual period were considered in treatment at conception. The combination of antiretroviral drugs considered for the global analysis were: monotherapy with zidovudine (AZT); double therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and combined therapy (ART). Combined therapy was defined as a combination of at least three drugs with no less than one protease inhibitor (PI) or one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). Women using the PI darunavir (DRV), lopinavir (LPV) and atazanavir (ATV) also received booster of ritonavir (R).

To evaluate the adverse effects of antiretroviral medication in the newborns the main outcomes were: preterm birth (defined as gestational age under 37 weeks or very preterm birth under 34 weeks), low birth weight (defined as birth weight less than 2500g or very low birth weight under 1500g), and children small for gestational age (SGA). Abnormal laboratory results included anemia (hemoglobin < 13,5g/dl), thrombocytopenia (platelets < 150,000/ml), liver function tests abnormalities (at least one: alanine aminotransferase-ALT > 31 U/l, aspartate aminotransferase-AST > 122 U/l, alkaline phosphatase-ALCPH > 250 U/l, gamma-glutamyl transferase -GGT > 151 U/L, bilirubin > 1,0 mg/dl).

All newborns exposed to HIV infection were followed at the Pediatric Immunodeficiency Service at the same University Hospital. The cases with no final HIV infection diagnosis due to loss of follow-up were contacted by phone. This study was approved by the Institution's Ethics in Research Committee (protocol #351/2006).

Descriptive analysis was shown in terms of absolute (n) and relative (%) frequencies, mean, median and standard deviation. Chi-square or Fisher exact test ($n < 5$) was used to analyze the association between the categorical variables. For the continuous variables, the Student *t*-test (parametric data) or Mann-Whitney (non-parametric data) were used. The specific effects of the different antiretroviral regimens were analyzed using relative risk (RR) with its respective *p* values. A multivariate Cox Logistic Regression analysis was done. A 95% confidence interval (CI) and a significant level of 0.05 were used. Statistical analysis was performed using SAS version 9.4.

Results

Between 2000 and 2015, 47,841 births occurred at the site where this study took place. From these, 801 were pregnant women infected with HIV, with a 1.67% prevalence rate. Figure 1 shows all the eligible cases, dropped patients and final newborn numbers included in the analysis (n=787). The MTCT rate was 2.3%. In the last 5 years, of the 350 infected pregnant women, there were only three cases of HIV transmission, all of them from women with low adherence to ART and substance abuse.

Pregnant women, prenatal care and delivery characteristics

The mean age of the pregnant women was 28 years; 61.2% were white, 60.9% completed elementary school and the median parity was one child. Pregnancy was planned in 25.7% of the cases. Exposure to HIV was heterosexual in 93% of the women and 10 of them (2.5%) had acquired the infection through MTCT.

Sixty-two percent of the women knew about their HIV status before the pregnancy, 47% had taken some antiretroviral drug previously and 27% were using ART at conception. The most used combination was the two NRTI and one PI or one NNRTI, with 81 (10.2%) using Efavirenz (EFV) at conception. The median gestational week at the start of prenatal care was 17.1 weeks and the mean number of prenatal visits was 7.6.

A little more than half (52.7%) of the women presented at least one of the following gestational complications: substance abuse (crack) in 14.3%, smoking (14.3%), preterm labor (14.2%), hypertension (7.4%), alcoholism (5.8%), intrauterine grow restriction (4.4%) and psychiatric problems (2.9%), among

others. At least 767 women (84.8%) presented at least one infection: urinary infection (34.9%), bacterial vaginosis (33.8%), *Streptococcus* B colonization (33.4%), intracervical papillomavirus/neoplasia (14.3%), hepatitis C (7.6%), latent tuberculosis (5.6%), syphilis (5.2%), genital herpes (2.2%), active tuberculosis (1.7%), and hepatitis B (0.4%). Only four patients presented multidrug resistance (3.3%).

Fifty-one percent of the pregnant women were classified into the CDC stage 2 and 18.5% were classified as having Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Only 32 women (4.1%) presented opportunistic infections during pregnancy. Fifteen (1.9%) women did not use antiretroviral therapy while pregnant because the HIV diagnosis was done during labor. The 81 patients in use of efavirenz in the first trimester had the drug changed to PI during the prenatal care, except for one which maintained it throughout pregnancy. Only four pregnant women were using EFV towards the end of gestation, including three which started EFV in the second trimester. Twenty-three (2.9%) women used monotherapy with AZT and 11 (1.4%) used the double therapy (zidovudine e lamivudine). Most of the pregnant women used combined ART: 17.4% with two NRTI and nevirapine (NVP), 16.9% with two NRTI and nelfinavir (NFV), 53.7% with two NRTI and lopinavir/ritonavir (LPV/R), 4.3% with two NRTI and other PI (26 with ATV/R, 6 with indinavir, 3 with darunavir, 3 with saquinavir, and 2 with fosamprenavir). Five women used a combination of two NRTI with NVP and PI (3 with LPV/R, 1 with ATV/R and 1 with NFV) simultaneously. The most used NRTI were zidovudine (AZT) and lamivudine (3TC). AZT was changed to tenofovir (TDF) in 41 cases, to stavudine in seven cases and to abacavir in one case. The AZT combination with TDF cases (17 patients) were excluded from the

specific analysis. The integrase inhibitor raltegravir (RAL) was added to the ART regimen in seven cases (four cases included in the LPV/R group), mostly in the late gestational weeks (Table 1).

The median time of antiretroviral therapy during pregnancy was 152.5 days. The median initial CD4 was 444 cells/ml (varying from 3 to 1,915) and the median perinatal count was 552 cells/ml. The median viral load in the first count was 1,371 copies/ml, with 432 (58.9%) women with undetectable viral load in the end of the pregnancy.

Intravenous AZT was used in 94.8% of the cases. Cesarean section was done in 92.8% of cases, mostly due to the HIV infection. There were only four episiotomies in the vaginal births and 42.1% of women went into labor, with 15.7% having premature rupture of the membrane.

Newborn characteristics

Of the 787 newborns, 384 (50.7%) were females. The birth weight and the mean length were 2,850g and 47cm respectively. The median age at birth by the Capurro method was 38 weeks. One hundred and sixty-seven (21.7%) were preterm and 2.9% were very preterm children. There were 22.5% low birth weight newborns, 3.6% with very low birth weight and 18% small for gestational age (SGA). Ninety-nine percent received an Apgar higher than 7 in the 5th minute.

All newborns received neonatal AZT oral prophylaxis. During follow-up, 81.3% received AZT for six weeks and 17.1% for four weeks. Only one newborn did not use prophylactic medication after hospital discharge. Twenty-four newborns (3.1%) received nevirapine associated with AZT in the first week of life to maximize the neonatal prophylaxis. Despite dispensation of cabergoline

immediately after birth to every new mother and the recommendation to suspend breastfeeding, two newborns (0.3%) were breastfed.

Two hundred and nine (27.2%) newborns presented at least one disease in the neonatal period. The most common neonatal complications were: respiratory distress (15), neurologic disorders (14), newborn transitory tachypnea (11), hyaline membrane disease (5), neutropenia (5), hypoglycemia (5), withdrawal syndrome from maternal substance abuse (3), hypothyroidism (3) and myocarditis associated to ART (1). The most frequent infectious diseases were: syphilis (13), pneumonia (6), sepsis (5), cytomegalovirus (4), toxoplasmosis (3), meningitis (3), hepatitis C (2), varicella (1) and urinary tract infection (1).

Seventy-nine (10%) children presented congenital malformations: 23 in the nervous system, 21 had cardiopathy, 20 had hemangiomas and other skin problems, 12 in the urinary tract, 11 had muscle and skeletal anomalies, 3 had genital malformations, 3 with genetic anomalies and 2 had gastrointestinal congenital problems.

As for adverse effects, 36% of the children presented liver function tests abnormalities, 25.7% had anemia and 3.6% had thrombocytopenia at birth.

Association between prenatal characteristics and neonatal adverse effects

Low birth weight was associated with hypertension (RR 2.01 CI 1.26-3.2), smoking ((RR 1.73 CI 1.12-2.67) and substance abuse (RR 1.61 CI 1.04-2.48). CD4 higher than 200 cells/mm³ was protective for low birth weight (RR 0.47 CI 0.29-0.77) (Table 5).

Preterm birth was associated with maternal AIDS (RR 1.80. CI 1.20-2.7). CD4 higher than 200 cells/mm³ was protective for preterm birth (RR 0.54 CI 0.37-0.79) (Table 5).

In the multivariate analysis, neonatal anemia was associated with preterm birth (RR 1.44 CI 1.04-1.99). The occurrence of liver function tests abnormalities was associated with perinatal maternal detectable viral load (RR 2.37 CI 1.52-3.68) (Table 5).

Association between maternal ART exposure and neonatal adverse effects

Use of NVP showed a higher occurrence of anemia ($p=0.0403$, RR 1.43 IC 1.02-2.01) and liver function tests abnormalities ($p<0.0001$, RR 7.74 IC 2.99-20.01) at birth when compared to the PI use (Table 2).

Looking at the different protease inhibitors, the use of LPV increased the risk for low birth weight, specially between 1,500 and 2,499g ($p=0.0230$, RR 0.59 IC 0.36-0.95) and being small for the gestational age (SGA) ($p=0.0004$, RR 0.51 IC 0.31-0.85) when compared to NFV use. NFV was associated with higher risk for liver function tests abnormalities ($p<0.0001$, RR 20.62 IC 6.43-66.07) (Table 3).

Comparing TDF and AZT, the exposure to TDF was associated with higher occurrence of neonatal diseases ($p=0.0056$, RR 2.32 IC 1.26-4.26) and increased liver function tests abnormalities ($p=0.0411$, RR 1.86 IC 1.02-3.41), besides lower risk of anemia at birth ($p=0.0030$, RR 0.16 IC 0.04-0.66) (Table 4).

SGA children did not present higher occurrences of neonatal diseases ($p=0.1038$), congenital malformation ($p=0.1902$), anemia ($p=0.6578$), liver function tests abnormalities ($p=0.9225$) at birth or MTCT ($p=0.1759$) when

compared to children with adequate birth weight for gestational age (data not shown).

ART introduced prior to pregnancy was associated with higher preterm birth ($p=0.008$) and with neonatal diseases ($p<0.0001$). On the other hand, initiating ART during pregnancy was associated with higher instances of liver function tests abnormalities ($p=0.0024$). There was no difference in the occurrence of congenital malformations regarding time of ART exposure during pregnancy (data not shown).

In multivariate analysis, there was no association between antiretroviral treatment regimen or time of ART exposure and preterm birth, low birth weight or birth defects. Compared to maternal AZT exposure, TDF use was less frequently associated with neonatal anemia (RR 0.21 CI 0.05-0.83). NVP use was associated with higher occurrence of neonatal liver function tests abnormalities (RR 0.39 CI 0.19-0.79), compared to maternal LPV/R exposure (Table 5).

Discussion

This study analyzed 793 pregnancies of HIV infected women and 787 exposed newborns and showed high rates of neonatal adverse effects. Low birth weight occurred in 22.5%, preterm birth in 22%, SGA children in 18% and very low birth weight in 4% of all cases. Similar results were found in another Brazilian study with 74 children exposed to maternal ART between 2001 and 2012, where 34.8% were exposed since conception, with preterm birth rates of 17.5% and low birth weight of 20.2%, proportionally higher in women with AIDS [15].

In our cohort, preterm birth rates were much higher than another more recent multicentric study comprised of 20 reference hospitals in Brazil which

showed a preterm birth rate of 12.3% for a general population of pregnant women, including women infected with HIV [16].

Contrary to our data, another study evaluating 214 HIV infected pregnant women in Rio de Janeiro between 2005 and 2006 showed low occurrence of preterm birth, low birth weight, malformations or obstetric complications [17].

Studies on preterm birth and low birth weight in children exposed to maternal HIV sometimes showed conflicting results, considering many factors (socioeconomic, maternal age, body mass index, ethnicity, smoking, substance abuse, multiple gestation, previous preterm birth, uterine infection and bacterial vaginosis) besides maternal diseases, genital and plasmatic viral load or ART exposure can increase the risk of preterm birth and low birth weight [18-20]. Most of the studies show high rates of preterm birth and low birth weight in children with maternal ART exposure, in line with our data.

In our study hypertension, smoking, and substance abuse were associated with low birth weight while maternal AIDS were associated with preterm birth. On the other hand, in the multivariate analysis, only peripartum CD4 count lower than 200 cells/mm³ came up as a risk factor for preterm birth and low birth weight. The association between severe immunosuppression and higher risk for preterm birth and low birth weight appears in most of the literature's results [15].

In our study, contrary to other published research, time of maternal ART exposure was not a risk factor for neonatal outcomes such as preterm birth and low birth weight. The increased risk for these two outcomes in children exposed to ART since conception was observed in a Latin America and Caribbean study of 1,512 pregnant women and 1,483 live births. It showed 19.8% preterm birth rates, 14.2% low birth weight, 12.6% SGA and 0.4% of neonatal deaths were

associated with ART initiated prior to the pregnancy, smoking, low maternal body mass index, hospitalization and gestational hypertension [21]. A more recent cohort study from Tanzania which evaluated 3,314 pregnant women infected with HIV also showed high rates of preterm birth (26%) associated with longer exposure to maternal drugs during pregnancy. The general rates for SGA was 21%, similarly to our study's rate of 18%. Among the pregnant women which used PI regimens, the preterm birth rate was 25% and the SGA was 13% [22] as in our study.

Data from a cohort of 9,504 infected women in Botswana demonstrated that the HIV infection was associated with higher occurrence of stillbirth, preterm birth, SGA and perinatal death. Women in use of ART prior to pregnancy presented an even higher risk [23].

A study from Rio de Janeiro with 588 children exposure to maternal HIV between 1996 and 2010 showed an association between the use of ART in the first trimester and a higher occurrence of SGA, contrary to our findings [24].

Consistent with our data, a meta-analysis from 2007 showed no difference in instances of preterm birth among the various ART regimens. However, regimens with PI and ART use either before conception or early in pregnancy elevated the risk of preterm birth [25].

In our cohort, the different regimens of maternal ART evaluation demonstrated no association between AZT and TDF use with preterm birth or low birth weight. Nevertheless, a clinical trial (PROMISE Trial) from six countries in sub-Saharan Africa and India showed an association between TDF exposure and higher rates of preterm birth and early neonatal death when compared to AZT exposure. Low birth weight and preterm birth were more frequent in the combined

ART group compared to AZT monotherapy [26]. Data from the American Antiretroviral Pregnancy Registry from 1989 to 2013 also found an increased risk for low birth weight among patients utilizing AZT regimens [27].

In multivariate analysis of types of ART regimens, we found no association between a specific treatment regimen and higher occurrence of preterm birth and low birth weight, similarly to other studies [28]. We found no association of PI exposure and higher risk of low birth weight. It is currently considered that the maternal progesterone level reduction due to lower trophoblastic production in pregnant women using PI could be directly related to fetal weight and could explain preterm birth and low birth weight outcomes [29].

Various other studies also found no association between specific antiretroviral regimens and higher risk for low birth weight. This includes a study conducted from 2009 and 2013 in Zambia with 4,474 women. They described low birth weight rates of 7%, less than in our study. They found no increased low birth weight in women using ART prior to or during pregnancy when compared to the ones that did not use it [30].

Our study showed no association between preterm birth and PI use despite the much higher preterm birth rates than those seen in the general population without HIV infection. This suggests that the infection itself can be a risk factor for preterm birth in these women. A study from Botswana compared the gestational outcomes in two different periods: 2009-2011 (when zidovudine monotherapy was recommended from the 28th week with CD4 higher or equal to 350 cells/mm³ and combined ART for CD4 lower or equal to 350 cells/mm³) and 2013-2014 after the implementation of TDF/emtricitabine/EFV independently from CD4 count or the gestational week. Preterm birth rate was 22%, with no

difference between the combined ART regimens, as in our results [31]. Another clinical trial compared LPV/R and EFV use in 356 infected pregnant women and found no difference in preterm birth rates between the groups [32].

The high complexity of maternal ART regimens was correlated with the increased risk of hematologic and hepatic adverse effects in most of the studies, including our cohort, which showed high rates of anemia and liver changes at birth. Of all the newborns, 25% presented with anemia and 3.6% with low platelet count. Most of the literature showed high rates of anemia in children exposed to antiretroviral maternal treatment. Consistent with our study, the one in Nigeria included 126 uninfected children exposed to maternal HIV and showed decreased in hemoglobin, hematocrits, leucocytes and neutrophils in children exposed to both, maternal HIV and antiretroviral drugs [33]. Although many studies evaluated occurrence of anemia comparing monotherapy with AZT and combined ART, in our study the small number of cases using this regimen (only 23 cases with monotherapy) prevented the comparison. In our multivariate analysis, anemia at birth was associated with exposure of regimens containing AZT (comparing with TDF) and to preterm birth.

Another study analyzing adverse hematologic effects in 221 uninfected children exposed to maternal ART showed 54% of anemia and 40% neutropenia. ART with NNRTI or PI presented as an independent risk factor for anemia and neutropenia during the first three months of life in comparison to monotherapy or double therapy. No significant low platelet count was found but 60% of the children presented with thrombocytosis [34]. Likewise, no significant evidence of low platelets was found in our study.

Like our results, a recent European cohort study on children exposed to maternal ART in their first year of life compared the two periods of exposure (2000-2001 and 2007-2013). It demonstrated lower occurrence of anemia and neutropenia in the second period, with higher frequency of adverse effects when using regimens containing AZT [35].

There are some studies that also showed adverse effects associated with neonatal prophylaxis. An American study followed 147 uninfected children from 1997 to 2009 compared neonatal prophylaxis with monotherapy with AZT and triple therapy (the majority with AZT/3TC/NVP). The adverse effects with combined 3-drugs therapy and monotherapy with AZT were respectively: neutropenia 55% and 39%; anemia 50% and 39%; low platelet count 0 and 3%; elevation in AST 3% and 3%; elevation in ALT 0 and 1%; hyperbilirubinemia 19% and 42%. Anemia occurred more frequently in children who received prophylaxis with combined ART than in the ones who received AZT monotherapy. Despite the adverse effects being typical of AZT toxicity, the combination of AZT/3TC/NVP increased the frequency of severe anemia [36]. Brazilian guidelines do not recommend the combined regimen of three drugs for neonatal prophylaxis. In our cohort, every child received neonatal AZT. Because in our study we had only 24 children using the association between NVP and AZT in the first week of life as neonatal prophylaxis in women with detectable viral load at delivery, this comparison was not performed.

Hepatic changes at birth was a frequent adverse effect in our cohort (36%) associated mostly with NVP exposure. Consistent with our results, one recent American study showed that children exposed to lopinavir/ritonavir presented lower incidence of hematological and hepatic changes [37]. However, in other

studies no association was found between hepatic change and specific drug regimens, including a Brazilian study [38]. Studies from Kenya and Spain showed no difference between exposure to NVP and NFV for hepatic toxicity [39, 40].

One limitation in our study was lack of follow-up of children preventing the MTCT diagnosis confirmation. Despite the many efforts to contact the families through phone, children were not brought to the clinic for re-testing. Testing children for HIV viral load at birth to detect intrauterine infection is not recommended in the national guidelines although it could have contributed to diagnosing MTCT. Another limitation was not systematically collecting serum lactate levels in the newborns to evaluate mitochondrial toxicity although, clinically, no signs of this event was observed. Our study used LPV/R more frequently than the others ART regimens making it more difficult to compare their effects. However, the goal of our study was to describe each antiretroviral adverse effect in this population to define the best regimen to reduce MTCT and adverse effects.

Conclusions

In general, we observed that adverse effects in children exposed to HIV maternal antiretroviral treatment were too frequent but not severe, and MTCT rates were low, independently from the antiretroviral regimen, reinforcing the importance of adequate maternal treatment and total viral load control. The huge benefit of preventing HIV MTCT will always take precedent over low severity adverse effects such as the one observed in our study.

Changes in maternal therapy recommended by Brazilian guidelines, using a new class of drugs - integrase inhibitors - as first line regimens for adults and

pregnant women, will demand future evaluation on its benefits in preventing HIV MTCT as well as maternal and neonatal adverse effects.

List of abbreviations

3TC - lamivudine

AIDS - acquired immunodeficiency syndrome

ALCPH - alkaline phosphatase

ALT - alanine aminotransferase

ART - Antiretroviral therapy

AST - aspartate aminotransferase

ATV - atazanavir

AZT - zidovudine

CAISM/UNICAMP - Women's Hospital at University of Campinas School of Medical Sciences

CI - confidence interval

DRV - darunavir

EFV - Efavirenz

GGT - gamma-glutamyl transferase

HIV - human immunodeficiency virus

LPV - lopinavir

MTCT - mother-to-child transmission

NFV - nelfinavir

NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

NRTI - nucleoside reverse transcriptase inhibitors

NVP - nevirapine

PI - protease inhibitor

R - ritonavir

RAL - raltegravir

RR - relative risk

SGA - small for gestational age

TDF - tenofovir

WHO - World Health Organization

Declarations

Ethics approval and consent to participate: This research project was approved by the Research Committee at the Department of Gynecology and Obstetrics CAISM/UNICAMP and by the University of Campinas School of Medical Sciences Ethics Review Board (Project number 351/2006) and since it is a retrospective study, it was exempt from an informed consent form.

Consent for publication: Not applicable.

Availability of data and materials: The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: This project received no funding from any research agency.

Author's contributions: AMD and HM participated in all steps of the study, including research planning, data collection, analysis and writing the manuscripts. FC and MP participated in data collection. EA and GJL performed a review of the article. All authors gave suggestions, read the manuscript carefully, fully agreed on its content and approved its final version.

Acknowledgments: The authors would like to thank Fabia Lopes and Isabeli Miyoshi for the data collecting, Gislaine Carvasan for the statistical analysis, and Maria Sílvia Setubal for the language editing.

References

1. WHO. Global AIDS Update. Ending AIDS towards the 90-90-90 targets. UNAIDS. Geneva. 2017.
2. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995; 8(5):506-10.
3. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TDG. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. *AIDS.* 1998; 12:513-20.
4. Baggaley R, Doherty M, Ball A, Ford N, Gottfried Hirschall G. Department of HIV/AIDS, World Health Organization, Geneva, Switzerland. The Strategic Use of Antiretrovirals to Prevent HIV Infection: A Converging Agenda. *Clin Infect Dis.* 2015; 60 Suppl 3:159–60.
5. French CE, Thorne C, Byrne L, Cortina-Borja M, Tookey PA. Presentation for care and antenatal management of HIV in the UK, 2009-2014. *HIV Med.* 2017;18 Suppl 3:161-170.
6. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994; 331:1173-80.
7. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva. 2013.
8. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373:795-807.

9. McCormack SA, Best BM. Protecting the fetus against HIV infection: a systematic review of placental transfer of antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53 Suppl 11:989-1004.
10. Himes SK, Tassiopoulos K, Yogev R, Huestis MA; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Antiretroviral Drugs in Meconium: Detection for Different Gestational Periods of Exposure. *J Pediatr.* 2015;167 Suppl 2:305-11.
11. Senise JF, Castelo A, Martínez M. Current treatment strategies, complications and considerations for the use of HIV antiretroviral therapy during pregnancy. *AIDS Rev.* 2011; 13 Suppl 4:198-213.
12. Kourtis AP, Wiener J, Kayira D, Chasela C, Ellington SR, Hyde L, et al. Health outcomes of HIV-exposed uninfected African infants. *AIDS.* 2013; 27 Suppl 5:749-59.
13. Newell ML, Bunders MJ. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. *Curr Opin HIV AIDS.* 2013; 8 Suppl 5:504-10.
14. Williams PL, Hazra R, Van Dyke RB, Yildirim C, Crain MJ, Seage GR 3rd, Civitello L, Ellis A, Butler L, Rich K; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Antiretroviral exposure during pregnancy and adverse outcomes in HIV-exposed uninfected infants and children using a trigger-based design. *AIDS.* 2016; 30 Suppl 1:133-44.
15. Dos Reis HL, Araujo Kda S, Ribeiro LP, Da Rocha DR, Rosato DP, Passos MR, et al. Preterm birth and fetal growth restriction in HIV-infected Brazilian pregnant women. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015; 57 Suppl 2:111-20.
16. Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al; Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One* 2014; 9 Suppl 10:e109069.
17. Santini-Oliveira M, Friedman RK, Veloso VG, Cunha CB, Pilotto JH, Marins LM, et al. Incidence of antiretroviral adverse drug reactions in pregnant

women in two referral centers for HIV prevention of mother-to-child-transmission care and research in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18 Suppl 4:372-8.

18. Kourtis AP, Fowler MG. Antiretroviral use during pregnancy and risk of preterm delivery: more questions than answers. *J Infect Dis.* 2011; 204 Suppl 4:493-4.
19. Slyker JA, Patterson J, Ambler G, Richardson BA, Maleche-Obimbo E, Bosire R, et al. Correlates and outcomes of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in HIV-exposed uninfected infants. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:7.
20. Xiao PL, Zhou YB, Chen Y, Yang MX, Song XX, Shi Y, et al. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15:246.
21. Kreitchmann R, Li SX, Melo VH, Fernandes Coelho D, Watts DH, Joao E, et al. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean: a cohort study. *BJOG.* 2014; 121 Suppl 12:1501-8.
22. Li N, Sando MM, Spiegelman D, Hertzmark E, Liu E, Sando D, et al. . Antiretroviral Therapy in Relation to Birth Outcomes among HIV-infected Women: A Cohort Study. *J Infect Dis.* 2016; 213 Suppl 7:1057-64.
23. Chen JY, Ribaud HJ, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis.* 2012; 206 Suppl 11:1695-705.
24. Hofer CB, Keiser O, Zwahlen M, Lustosa CS, Frota AC, de Oliveira RH, et al. In Utero Exposure to Antiretroviral Drugs: Effect on Birth Weight and Growth Among HIV-exposed Uninfected Children in Brazil. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35 Suppl 1:71-7. doi: 10.1097/INF.0000000000000926.
25. Kourtis AP, Schmidt CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS.* 2007; 21:607-15.

26. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T; IMPAACT 1077BF/1077FF PROMISE Study Team. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med*. 2016; 375 Suppl 18:1726-37.
27. Vannappagari V, Koram N, Albano J, Tilson H, Gee C. Association between in utero zidovudine exposure and nondefect adverse birth outcomes: analysis of prospectively collected data from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *BJOG*. 2016; 123 Suppl 6:910-6.
28. Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, Livingston EG, Stek AM, Bardeguet AD, Tuomala RE; P1025 team of the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis*. 2010; 201 Suppl 7:1035-44.
29. Papp E, Mohammadi H, Loutfy MR, Yudin MH, Murphy KE, Walmsley SL, et al. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggestin a potential mechanism contributing to fetal growth restriction. *J Infect Dis*. 2015; 211 Suppl 1:10-8.
30. Bengtson AM, Chibwasha CJ, Westreich D, Mubiana-Mbewe M, Vwalika B, Miller WC, et al. Duration of cART Before Delivery and Low Infant Birthweight Among HIV-Infected Women in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71 Suppl 5:563-9.
31. Zash R, Souda S, Chen JY, Binda K, Dryden-Peterson S, Lockman S, et al. Reassuring Birth Outcomes With Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz Used for Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71 Suppl 4:428-36.
32. Koss CA, Natureeba P, Plenty A, Luwedde F, Mwesigwa J, Ades V, et al. Risk factors for preterm birth among HIV-infected pregnant Ugandan women randomized to lopinavir/ritonavir- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67 Suppl 2:128-35.
33. Obumneme-Anyim I, Ibeziako N, Emodi I, Ikefuna A, Oguonu T. Hematological Indices at Birth of Infants of HIV-Positive Mothers Participating

- in a Prevention of Mother-to-Child Transmission Program. *J Trop Pediatr.* 2016; 62 Suppl 1:3-9.
34. Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bu"hrer C, Casteleyn S, Loui A., Schmitz T, et al. Hematologic Effects of Maternal Antiretroviral Therapy and Transmission Prophylaxis in HIV-1– Exposed Uninfected Newborn Infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45:43–51.
 35. Rovira N, Noguera-Julian A, Rives S, Berruenco R, Lahoz R, Fortuny C. Influence of new antiretrovirals on hematological toxicity in HIV-exposed uninfected infants. *Eur J Pediatr.* 2016; 175 Suppl 7:1013-7.
 36. Smith C, Forster JE, Levin MJ, Davies J, Pappas J, Kinzie K, et al. Serious adverse events are uncommon with combination neonatal antiretroviral prophylaxis: a retrospective case review. *PLoS One.* 2015; 10 Suppl 5:e0127062.
 37. Smith C, Weinberg A, Forster JE, Levin MJ, Davies J, Pappas J, et al. Maternal Lopinavir/Ritonavir Is Associated with Fewer Adverse Events in Infant than Nelfinavir or Atazanavir. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016; 2016:9848041. doi: 10.1155/2016/9848041.
 38. El Beitune P, Duarte G, Campbell O, Quintana SM, Rodrigues LC. Effects of Antiretroviral Agents During Pregnancy on Liver Enzymes and Amylase in HIV-Exposed, Uninfected Newborn Infants. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11 Suppl 3:314-7.
 39. Minniear TD, Zeh C, Polle N, Masaba R, Peters PJ, Oyaro B, et al. Rash, hepatotoxicity and hyperbilirubinemia among Kenyan infants born to HIV-infected women receiving triple-antiretroviral drugs for the prevention of mother-to-child HIV transmission. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31 Suppl 11:1155-7.
 40. Iveli P, Noguera-Julian A, Soler-Palacín P, Martín-Nalda A, Rovira-Girabal N, Fortuny-Guasch C, et al. . Hepatotoxicity in healthy infants exposed to nevirapine during pregnancy. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34 Suppl 1:39-44. Spanish.

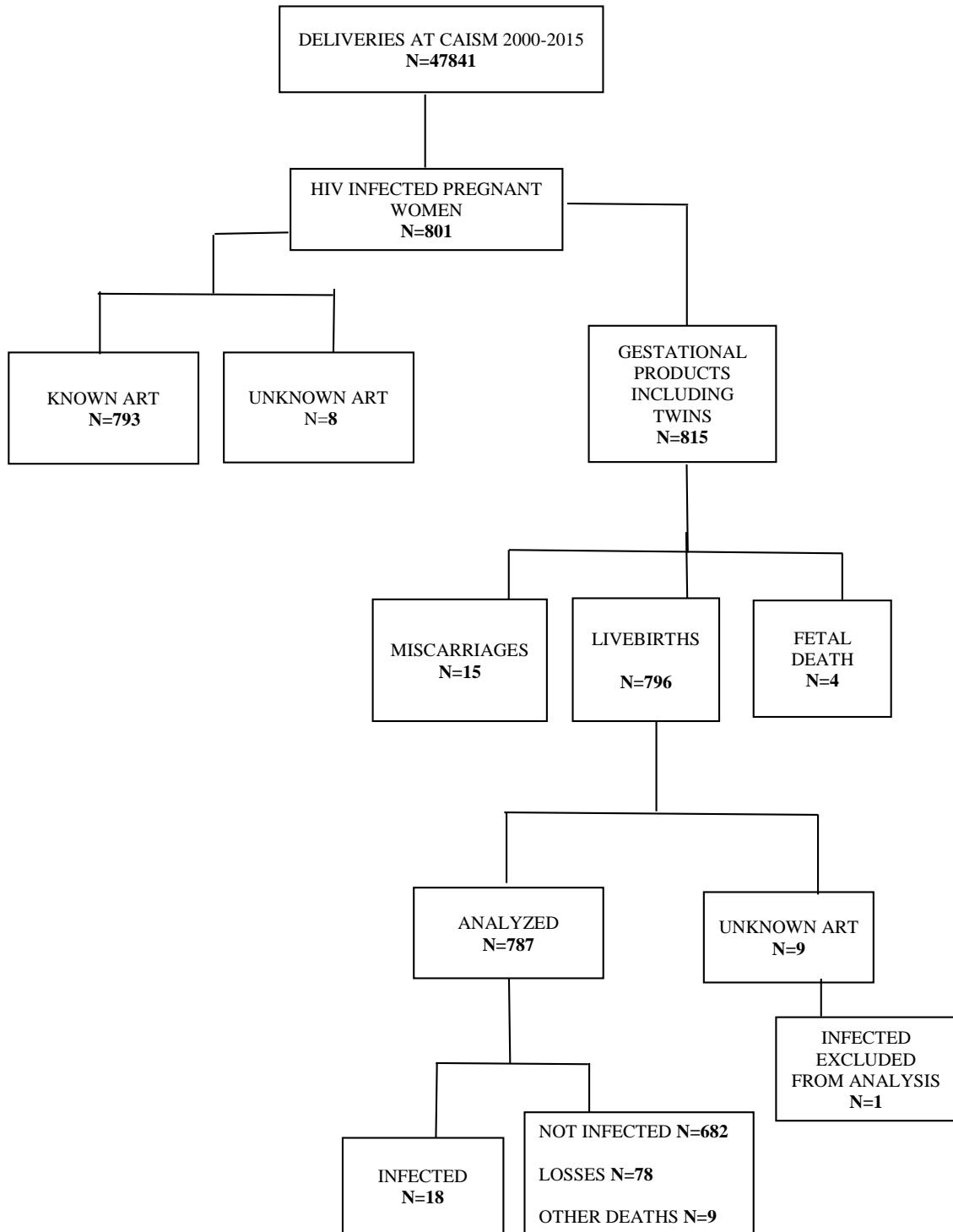


Figure 1. Fluxogram of pregnant women infected with HIV and exposed children between 2000 and 2015
ART antiretroviral therapy

Table 1. Characteristics of HIV pregnant women at CAISM/UNICAMP from 2000 to 2015

Characteristics	n	Median (%)
Age (years)	793	28 (13-46)
Parity	793	1 (0-9)
Schooling years (n= 769)		
< 8	468	60.9
8 - 11 yrs	248	32.2
> 12	39	5.1
No schooling	14	1.8
Ethnicity: White	485	61.2
HIV diagnosis (n=789)		
Prior to pregnancy	489	62.5
During pregnancy	294	37.5
In use of ART at conception (n=787)	217	27.6
In use of Efavirenz at conception (n=793)	81	10.2
Planned pregnancy (n=382)	98	25.7
Heterosexual transmission (n=408)	380	93.1
Opportunistic disease during pregnancy (n=785)	32	4.1
First CD4 median (cells/mm3)	734	444 (3-1915)
Peripartum CD4 median (cells/mm3)	175	552 (5-2164)
Median time of ART use	410	152.5 (4-292)
Peripartum Viral Load < 50 (copies/ml) (n=732)	432	58.9
CDC classification (n=758)		
1	227	29.9
2	391	51.6
3	140	18.5
Coinfections during pregnancy (n=787)	667	84.8
Obstetrics complications (n=792)	417	52.7
ART adherence during prenatal care	649	84.3
Changed ART (n=776)	149	19.2
Premature rupture of membranes (n=773)	121	15.7
Labor (n=447)	188	42.1
Intravenous AZT (n=775)	735	94.8
Antiretroviral regimens during pregnancy (n=793)		
None	15	1.9
Monotherapy with AZT	23	2.9
NRTI + NRTI	11	1.4
NRTI + NRTI + NVP	138	17.4
NRTI + NRTI + NFV	134	16.9
NRTI + NRTI + LPV/R	426	53.7
Regimens with other PI	34	4.3
NRTI + NRTI + EFV	4	0.5
Regimens with PI + RAL	3	0.4
NRTI + NRTI+ NNRTI + PI	5	0.6
TOTAL	793	100

ART antiretroviral therapy, AZT zidovudine, NRTI nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors
 NNRTI non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NVP nevirapine
 EFV efavirenz, PI protease inhibitor, NFV nelfinavir, LPV lopinavir, R ritonavir, RAL raltegravir
 CDC Centers for Disease Control and Prevention

Table 2. Comparative analysis between children exposed to NNRTI and PI at CAISM/UNICAMP

Variables	NNRTI		PI		p*	RR	CI 95%
	n	%	n	%			
Gestational age (Capurro)					0.2212		
< 37 weeks	25	17.7	130	22.5		0.79	0.53-1.16
>= 37 weeks	116	82.3	449	77.5		1	
Birth weight					0.4214		
< 2500g	28	19.7	135	22.8		0.86	0.59-1.25
>= 2500g	114	80.3	456	77.2		1	
Weight adequacy for GA					0.0051		
Adequate for GA	126	89.4	449	77.1		1	
Small for GA	14	9.9	118	20.3		0.48	0.29-0.81
Large for GA	1	0.7	15	2.6			0.04-1.91
5th minute Apgar					0.9752		
< 7	1	0.7	4	0.7		1.03	0.18-5.97
>= 7	141	99.3	584	99.3		1	
Neonatal disease					0.4002		
Yes	33	24.1	160	27.6		0.86	0.60-1.23
No	104	75.9	419	72.4		1	
Birth defect					0.5148		
Yes	12	8.5	61	10.3		0.84	0.49-1.44
No	130	91.5	533	89.7		1	
Anemia					0.0403		
Yes	39	32.2	129	23.3		1.43	1.02-2.01
No	82	67.8	424	76.7		1	
Thrombocytopenia					0.2841		
Yes	2	1.7	22	4		0.46	0.12-1.74
No	119	98.3	532	96		1	
Hepatic alterations					<0.0001		
Yes	21	80.8	100	31.4		7.74	2.99-20.01
No	5	19.2	218	68.6		1	
TOTAL	142	100	594	100			

(#) Numbers are different due to the lack of information on some patients

* Chi-square

GA gestational age, NNRTI non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, PI protease inhibitor

Table 3. Comparative analysis between children exposed to different protease inhibitors at CAISMUNICAMP from 2000 to 2015

Variables	ATV		NFV		LPVR		p^*	ATV x LPV/R		NFV x LPV/R		ATV x NFV			
	n	%	n	%	n	%		RR	CI 95%	RR	CI 95%	RR	CI 95%		
Gestational age (weeks)															
< 34 weeks	0	0	4	3.1	11	2.7	0.0922	NC		0.71	0.47-1.07	NC			
>= 34 weeks	25	100	126	96.9	402	97.3				1.00	1.00				
Gestational age (Capurro)															
< 37 weeks	6	24	22	16.9	99	24	0.0922	1.00	0.41-2.44	0.71	0.47-1.07	1.43	0.63-3.26		
>= 37 weeks	19	76	108	83.1	314	76		1.00	1.00	1.00	1.00				
Birth weight															
< 2500g	5	19.2	24	18.2	104	24.6	0.1242	0.74	0.29-1.92	0.74	0.50-1.10	1.06	0.44-2.57		
>= 2500g	21	80.8	108	81.8	318	75.4		1.00	1.00	1.00	1.00				
Birth weight															
< 1500g	0	0	8	6.1	13	3.1	0.023	NC		1.5	0.85-2.65	NC			
1500g - 2499g	5	19.2	16	12.1	91	21.6				0.59	0.36-0.95			1.46	0.62-3.45
>= 2500g	21	80.8	108	81.8	318	75.4				1.5	1.00				
Weight adequacy for GA															
Adequate for GA	19	76	110	83.3	312	75.4	0.0004	1.00		1.00		1.00			
Small for GA	5	20	15	11.4	97	23.4		0.85	0.33-2.23	0.51	0.31-0.85	1.7	0.71-4.03		
Large for GA	1	4	7	5.3	5	1.2		2.90	0.46-18.31	2.24	1.34-3.71	0.85	0.13-5.56		
5th minute Apgar															
< 7	0	0	1	0.8	2	0.5	0.5603**			1.4	0.28-6.97				
>= 7	25	100	131	99.2	418	99.5				1.00	1.00				
Neonatal disease															
Yes	8	30.8	27	21.3	122	29.4	0.0723	1.06	0.47-2.38	0.71	0.49-1.04	1.5	0.71-3.15		
No	18	69.2	100	78.7	293	70.6		1.00	1.00	1.00	1.00				
Birth defect															
Yes	1	3.8	16	12.1	43	10.1	0.5135	0.37	0.05-2.67	1.16	0.74-1.82	0.33	0.05-2.30		
No	25	96.2	116	87.9	382	89.9		1.00	1.00	1.00	1.00				
Anemia															
Yes	2	8.3	33	27.5	92	23.1	0.3183	0.32	0.08-1.33	1.2	0.85-1.69	0.28	0.07-1.14		
No	22	91.7	87	72.5	307	76.9		1.00	1.00	1.00	1.00				
Thrombocytopenia															
Yes	3	12.0	6	5.0	13	3.3	0.0755	3.49	1.16-10.45	1.4	0.71-2.76	2.05	0.75-5.56		
No	22	88.0	113	95.0	387	96.8		1.00	1.00	1.00	1.00				
Hepatic alterations															
Yes	5	25.0	28	90.3	63	24.1	< 0.0001	1.04	0.39-2.77	20.62	6.43-66.07	0.18	0.08-0.42		
No	15	75.0	3	9.7	198	75.9		1.00	1.00	1.00	1.00				
TOTAL	26		132		425										

(#) Numbers are different due to the lack of information on some patients

(# #) Not calculated

* Chi-square, ** Fisher Exact

GA gestational age, ATV atazanavir, NFV nelfinavir, LPV lopinavir, R ritonavir

Table 4. Comparative analysis of children exposed to tenofovir and zidovudine at CAISMUNICAMP

Variables	TDF		AZT		p*	RR	CI 95%
	n	%	n	%			
Gestational age (Capurro)					0.8962		
< 37 weeks	8	21.1	153	22		0.95	0.44-2.03
>= 37 weeks	30	78.9	544	78		1	
Birth weight					0.5221		
< 2500g	7	17.9	158	22.3		0.77	0.35-1.72
>= 2500g	32	82.1	550	77.7		1	
Weight adequacy for GA					0.3722		
Adequate for GA	28	73.7	563	80.3		1.29	0.60-2.76
Small for GA	8	21.1	123	17.5		2.48	0.64-9.59
Large for GA	2	5.3	15	2.1			
5th minute Apgar					1.000**		
< 7	0	0	5	0.7			
>= 7	38	100	701	99.3			
Neonatal disease					0.0056		
Yes	18	46.2	179	25.9		2.32	1.26-4.26
No	21	53.8	512	74.1		1	
Birth defect					0.0547**		
Yes	8	20	69	9.7		2.19	1.04-4.57
No	32	80	641	90.3		1	
Anemia					0.0030		
Yes	2	5.3	174	26.9		0.16	0.04-0.66
No	36	94.7	473	73.1		1	
Thrombocytopenia					0.6474**		
Yes	2	5.1	23	3.5		1.43	0.36-5.60
No	37	94.9	624	96.5		1	
Hepatic alterations					0.0411		
Yes	19	51.4	101	34.2		1.86	1.02-3.41
No	18	48.6	194	65.8		1	
TOTAL	40		710				

(#) The numbers are different due to lack of information about some patients

(##) Not calculated

* Chi-square, ** Fisher Exact

GA gestational age, TDF tenofovir, AZT zidovudine

Table 5. Multivariate analysis of risk factors associated with neonatal adverse effects

Risk Factors	Birth weight				Relative Risk		Logistic Regression		Gestational age at birth				Relative Risk		Logistic Regression		Anemia				Relative Risk		Logistic Regression		Hepatic alterations				Relative Risk		Logistic Regression	
	< 2500g		≥ 2500g		RR	CI 95%	RR	CI 95%	< 37 weeks		≥ 37 weeks		RR	CI 95%	Yes		No		RR	CI 95%	RR	CI 95%	Yes		No		RR	CI 95%	RR	CI 95%		
	n	%	n	%					n	%	n	%			n	%	n	%					n	%	n	%					n	%
Maternal age	84	47.2	332	54.1	1		102	54.0	312	52.2	1		104	56.2	270	50.2	1		63	49.2	104	46.2	1		63	49.2	104	46.2	1			
<= 28 yrs	94	52.8	282	45.9	1.24	(0.92-1.66)	87	46.0	286	47.8	0.95	(0.71 - 1.26)	81	43.8	268	49.8	0.84	(0.62-1.12)	65	50.8	121	53.8	0.93	(0.64-1.31)	65	50.8	121	53.8	0.93	(0.64-1.31)		
> 28 yrs	157	88.7	583	95.6	1		175	93.1	562	94.6	1		181	97.8	499	93.4	1		120	94.5	212	94.6	1		120	94.5	212	94.6	1			
Hypertension	20	11.3	27	4.4	2.01	(1.26-3.20)	13	6.9	32	5.4	1.22	(0.69-2.14)	4	2.2	35	6.6	0.39	(0.14-1.04)	7	5.5	12	5.4	1.02	(0.48-2.18)	7	5.5	12	5.4	1.02	(0.48-2.18)		
No	1	0.5	4	0.6	1		1	0.5	4	0.6	1		1	0.5	4	0.6	0.39	(0.14-1.04)	1	0.5	4	0.6	1		1	0.5	4	0.6	1			
Diabetes during pregnancy	160	94.7	523	93.4	1		168	96.0	511	93.1	1		160	94.7	469	93.2	1		106	93.8	212	95.1	1		106	93.8	212	95.1	1			
No	9	5.3	37	6.6	0.84	(0.43-1.64)	7	4.0	38	6.9	0.63	(0.30-1.34)	9	5.3	34	6.8	0.82	(0.42-1.61)	7	6.2	11	4.9	1.17	(0.54-2.51)	7	6.2	11	4.9	1.17	(0.54-2.51)		
Yes	19	10.7	96	15.8	1		24	12.8	91	15.3	1		26	14.1	79	14.8	1		22	17.3	31	13.9	1		22	17.3	31	13.9	1			
Coinfection during pregnancy	158	89.3	513	84.2	1.42	(0.89-2.29)	163	87.2	503	84.7	1.17	(0.78-1.80)	159	85.9	454	85.2	1.05	(0.69-1.59)	105	82.7	192	86.1	0.86	(0.54-1.35)	105	82.7	192	86.1	0.86	(0.54-1.35)		
No information	1	0.5	5	0.8	1		2	1.0	7	1.2	1		1	0.5	4	0.6	0.39	(0.14-1.04)	1	0.5	4	0.6	1		1	0.5	4	0.6	1			
Smoking	88	77.2	362	87.7	1		104	85.2	341	85.3	1		115	90.6	298	83.2	1		70	83.3	61	69.3	1		70	83.3	61	69.3	1			
No	26	22.8	51	12.3	1.73	(1.12-2.67)	18	14.8	59	14.8	1	(0.57-1.65)	12	9.4	58	16.8	0.6	(0.35-1.09)	14	16.7	27	30.7	0.64	(0.36-1.13)	14	16.7	27	30.7	0.64	(0.36-1.13)		
Yes	64	56.4	201	49.4	1		67	58.4	198	48.8	1		58	58.2	192	54.0	0.6	(0.35-1.09)	44	53.3	44	50.0	0.64	(0.36-1.13)	44	53.3	44	50.0	0.64	(0.36-1.13)		
Substance abuse	95	78.5	381	87.4	1		111	86.0	360	85.1	1		121	90.3	304	82.8	1		75	80.6	66	61.7	1		75	80.6	66	61.7	1			
No	26	21.5	55	12.6	1.61	(1.04-2.48)	18	14.0	63	14.9	0.94	(0.57 - 1.55)	13	9.7	63	17.2	0.6	(0.34-1.07)	18	19.4	41	38.3	0.5	(0.34-0.96)	18	19.4	41	38.3	0.5	(0.34-0.96)		
Yes	57	47.0	178	42.6	1		60	48.0	175	41.2	1		51	40.6	171	47.6	1		35	35.0	118	111.8	1		35	35.0	118	111.8	1			
Alcoholism	98	92.5	388	94.9	1		113	95.8	368	93.9	1		123	96.9	312	92.9	1		79	95.2	69	81.2	1		79	95.2	69	81.2	1			
No	8	7.5	21	5.1	1.37	(0.67-2.81)	5	4.2	24	6.1	0.73	(0.30-1.80)	4	3.1	24	7.1	0.51	(0.19-1.37)	4	4.8	16	18.8	0.38	(0.14-1.02)	4	4.8	16	18.8	0.38	(0.14-1.02)		
Yes	72	65.0	205	50.0	1		71	60.6	206	49.8	1		58	45.3	202	56.8	0.87	(0.57-1.34)	45	55.0	140	140.0	1		45	55.0	140	140.0	1			
FIRST CD4 (cells/mm3)	31	18.0	59	10.5	0.64	(0.43-0.94)	34	19.2	55	9.9	0.58	(0.40 - 0.85)	24	13.8	59	11.7	1		20	17.1	21	9.6	1		20	17.1	21	9.6	1			
< 200	141	82.0	505	89.5	0.64	(0.43-0.94)	143	80.8	499	90.1	0.58	(0.40 - 0.85)	150	86.2	444	88.3	0.87	(0.57-1.34)	97	82.9	198	90.4	0.67	(0.42-1.09)	97	82.9	198	90.4	0.67	(0.42-1.09)		
≥ 200	6	3.0	50	9.5	1		6	3.2	50	9.1	1		11	5.8	35	6.3	1		11	9.3	6	2.8	1		11	9.3	6	2.8	1			
Peripartum CD4 (cells/mm3)	30	17.5	47	8.36	1		32	18.2	44	8.0	1		21	12.1	50	9.9	1		18	15.5	18	8.2	1		18	15.5	18	8.2	1			
< 200	141	82.5	515	91.6	0.55	(0.37-0.82)	144	81.8	508	92.0	0.53	(0.36-0.77)	152	87.9	453	90.1	0.85	(0.54-1.34)	98	84.5	201	91.8	0.6	(0.40-1.08)	98	84.5	201	91.8	0.6	(0.40-1.08)		
≥ 200	7	3.5	52	9.4	1		13	7.4	46	8.0	1		12	6.6	35	6.3	1		12	10.5	6	2.8	1		12	10.5	6	2.8	1			
Peripartum viral load	92	54.8	343	60.4	1		99	56.3	336	60.5	1		106	60.9	302	59.7	1		58	49.2	168	76.0	1		58	49.2	168	76.0	1			
Undetectable (<50 copies/ml)	76	45.2	226	39.6	1.19	(0.88-1.62)	77	43.8	219	39.5	1.14	(0.85-1.54)	68	39.1	204	40.3	0.96	(0.71-1.31)	60	50.8	53	24.0	2.61	(1.44-2.97)	60	50.8	53	24.0	2.61	(1.44-2.97)		
Detectable (≥ 50 copies/ml)	10	5.8	46	8.0	1		13	7.4	43	7.0	1		11	6.0	32	6.3	1		10	8.4	4	1.8	2.37	(1.52-3.68)	10	8.4	4	1.8	2.37	(1.52-3.68)		
CDC classification	1	47	26.9	177	30.4	1		44	24.2	180	31.5	1		49	27.4	158	30.4	1		40	32.8	63	28.1	1		40	32.8	63	28.1	1		
2	84	48.0	304	52.1	1.03	(0.72-1.48)	87	47.8	298	52.2	1.15	(0.80-1.65)	91	50.8	286	51.3	1.08	(0.78-1.52)	54	44.3	114	50.9	0.83	(0.55-1.25)	54	44.3	114	50.9	0.83	(0.55-1.25)		
3	44	25.1	102	17.5	1.44	(0.95 - 2.17)	51	28.0	93	16.3	1.8	(1.20-2.70)	39	21.8	95	18.3	1.23	(0.81-1.87)	28	23.0	47	21.0	0.96	(0.59-1.56)	28	23.0	47	21.0	0.96	(0.59-1.56)		
No information	3	1.7	31	5.4	1		7	3.8	27	4.7	1		6	3.3	19	3.6	1		6	4.9	1	0.4	0.96	(0.59-1.56)	6	4.9	1	0.4	0.96	(0.59-1.56)		
Start of ART use	1	47	26.9	177	30.4	1		44	24.2	180	31.5	1		49	27.4	158	30.4	1		40	32.8	63	28.1	1		40	32.8	63	28.1	1		
Before pregnancy	133	76.4	495	82.9	0.74	(0.52-1.05)	143	77.3	480	82.6	0.78	(0.55-1.10)	150	82.4	424	80.8	1.09	(0.74-1.59)	100	81.3	147	65.9	1.74	(1.11-2.74)	100	81.3	147	65.9	1.74	(1.11-2.74)		
During pregnancy	4	2.3	17	3.0	1		4	2.2	17	3.0	1		3	1.6	13	2.4	1		5	4.1	2	0.9	1.5	(0.71-3.18)	5	4.1	2	0.9	1.5	(0.71-3.18)		
No information	1	0.5	7	1.2	1		2	1.1	7	1.2	1		1	0.5	7	1.2	1		1	1.5	4	1.9	1		1	1.5	4	1.9	1			
Time of ART use during pregnancy	97	99.0	307	97.8	1.92	(0.27-13.77)	102	98.1	302	98.1	1.01	(0.25-4.09)	84	98.8	295	97.7	1.77	(0.25-12.73)	67	98.5	206	98.1	1.23	(0.17-8.84)	67	98.5	206	98.1	1.23	(0.17-8.84)		
<= 15 days	80	80.0	300	90.0	1		85	85.0	290	87.0	1		100	100.0	296	88.6	1		60	60.0	15	4.5	1		60	60.0	15	4.5	1			
> 15 days	17	17.0	67	20.0	1		17	17.0	67	20.0	1		1	1.0	7	2.1	1		7	7.0	4	1.2	1		7	7.0	4	1.2	1			
No information	1	1.0	7	2.2	1		2	2.0	7	2.0	1		1	1.0	7	2.1	1		1	1.5	4	1.9	1		1	1.5	4	1.9	1			
NRTI	158	303.8	550	252.3	1		171	275.8	533	260.0	1		174	98.9	473	92.9	1		101	84.2	194	91.5	1		101	84.2	194	91.5	1			
AZT	7	13.5	32	14																												

5. Discussão

O presente estudo, analisando 793 gestações de mulheres infectadas pelo HIV e 787 recém-nascidos expostos à terapia antiretroviral materna, encontrou taxas significativas de efeitos adversos, porém a maioria de baixa gravidade. A anemia e a elevação das enzimas hepáticas maternas ocorreram em mais da metade dos casos e, a plaquetopenia, em quase 15% delas. Houve reação alérgica em menos de 3% das gestantes. Com relação aos recém-nascidos, também encontramos elevadas taxas de efeitos adversos. O baixo peso ao nascimento ocorreu em 22,5%, a prematuridade em quase 22%, crianças PIG em 18% e muito baixo peso em quase 4% dos casos. Vinte e cinco por cento das crianças analisadas apresentaram anemia e, 3,6%, plaquetopenia.

A taxa de transmissão vertical (TV) do HIV observada em nosso trabalho foi de 2,3%, próxima do objetivo do Plano Global da Organização Mundial da Saúde (OMS) para as populações em aleitamento artificial e do recomendado pelo Comitê Regional para Validação da Eliminação da Transmissão Materno-Infantil de HIV e Sífilis da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), que certifica os países que alcançam taxa de transmissão vertical do HIV menor ou igual a 2% (3,6). Entretanto, ressaltamos que nos últimos cinco anos, no seguimento de 350 gestantes infectadas, houve apenas três casos de TV, resultando em taxa de TV de 0,8%, todos em mulheres com má adesão ao tratamento e em uso de substâncias psicoativas. Estudos do mesmo serviço mostraram taxas de TV do HIV de 2,9% em 2000 e 3,7% em 2009, esta fortemente associada à falta de adesão ao tratamento antirretroviral (TARV) durante a gestação (92,93).

O Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP atende mulheres infectadas pelo HIV da cidade de Campinas e região, constituídas por uma população de baixa escolaridade e baixa renda. A grande maioria dos casos atendidos são de alta complexidade, incluindo população usuária de substâncias psicoativas (principalmente *crack*), com reconhecida relação direta com a baixa adesão ao tratamento antirretroviral e o maior risco de TV do HIV. Em nossa coorte atualizada de 15 anos de atendimento no Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP, a grande maioria das mulheres utilizaram TARV durante a gestação, foram submetidas ao parto cesárea, receberam zidovudina (AZT)

endovenosa, não amamentaram e seus recém-nascidos receberam seis semanas de AZT oral.

As drogas antirretrovirais utilizadas pelas gestantes neste serviço variaram ao longo dos anos do estudo, conforme as recomendações de tratamento do Ministério da Saúde do país, utilizando esquemas de TARV combinada com três drogas a partir de 2000 (83). Ao final de 2015, a recomendação preferencial de tratamento foi modificada para monodose de tenofovir (TDF), lamivudina e efavirenz (EFV) para melhora da adesão ao tratamento (89). Em 2017, O EFV foi substituído por um inibidor de integrase (raltegravir) para melhora da barreira genética e redução de efeitos colaterais (83).

Sabe-se que a utilização de esquemas antirretrovirais complexos e potentes durante a gestação pode ocasionar efeitos adversos tanto para a gestante quanto para o recém-nascido, inclusive durante o período da organogênese (94,96).

As alterações fisiológicas durante a gestação afetam a cinética da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos, alterando potencialmente a susceptibilidade da gestante à toxicidade aos diferentes fármacos (83). Estas mudanças provocam alterações farmacocinéticas, com consequente exposição reduzida à maioria das drogas durante o período gestacional, especialmente no segundo e terceiro trimestres, tais como as observadas com TDF, AZT, EFV, NVP, rilpivirine, atazanavir, fosamprenavir, LPV/R, raltegravir. No entanto, nem sempre são necessários ajustes de doses no final da gestação (98).

Reconhece-se que a gestação não leva à progressão da doença materna, mas que a mortalidade materna nas pacientes infectadas pelo HIV é maior que nas não infectadas, seja por motivos indiretos como pneumonia e tuberculose, seja por comorbidades obstétricas como sepse puerperal (99,100). Sabe-se, por outro lado, que a terapia antirretroviral está associada à redução da mortalidade e da progressão da doença nestas pacientes (101).

Os efeitos adversos maternos mais frequentes e significativos estudados são as alterações hematológicas, hepáticas, dermatológicas, distúrbios do metabolismo como diabetes mellitus e dislipidemia, pré-eclâmpsia e resistência viral (102,103).

Nosso estudo demonstrou taxa global de anemia de mais de 50% das gestantes expostas à TARV, o que vai de encontro aos dados da literatura. A alta taxa de anemia está também em conformidade com estudos nacionais que demonstram elevada ocorrência de anemia em gestantes brasileiras (117). Este efeito adverso não foi associado a drogas antirretrovirais específicas na análise multivariada de nossos dados, porém foi associado ao início de TARV durante a gestação, à ocorrência de complicações infecciosas e ao CD4 periparto menor que 200 células/mm³.

Sabe-se que anemia em gestantes infectadas pelo HIV pode estar associada a diversas causas além do uso da TARV, como a doença materna avançada, a deficiência de ferro e ácido fólico, a desnutrição, as parasitoses intestinais e o aumento do volume intravascular (hemodiluição), sendo significativa causa de aumento de risco de mortalidade materna (115).

O uso de zidovudina (AZT) é uma das principais causas de citopenias nas gestantes infectadas pelo HIV. A anemia geralmente ocorre no início do tratamento, nas primeiras 12 semanas de uso, e está associada muito frequentemente à baixa contagem de CD4 e à doença avançada (113,114), conforme demonstram nossos dados.

Mesmo o uso de AZT não sendo a única causa de anemia na gestação, e podendo inclusive haver melhora pelo uso de TARV, especialmente em países com recursos econômicos restritos, ela ainda é o efeito adverso mais frequentemente associado ao uso desta droga no período gestacional, independente do esquema utilizado (119-121), o que foi também observado em trabalho com 1070 gestantes em países da África Subsaariana entre 2005 e 2008 (122). Vários trabalhos têm demonstrado isso, como um estudo realizado na África do Sul com 408 gestantes, que evidenciou taxa de anemia de 64,2%, independente do esquema utilizado (123). A baixa contagem de CD4 mostrou-se fator de risco associado à anemia em análise multivariada, à semelhança de nossos resultados.

Nossos dados não demonstraram diferença significativa na ocorrência de anemia entre as gestantes que utilizaram esquemas com AZT ou TDF. Não realizamos comparação entre monoterapia com AZT e TARV combinada devido ao pequeno número de casos que utilizaram apenas AZT (23 casos). Ensaio clínico (PROMISE *Trial*) realizado em seis países da África Subsaariana e Índia

comparou gestantes que utilizaram monoterapia com as que utilizaram esquemas combinados (AZT/3TC/LPV/R ou TDF/emtricitabina/LPV/R) e demonstrou que os efeitos adversos maternos foram mais frequentes com os esquemas combinados, porém sem diferença significativa entre eles (39).

Avaliação de 117 gestações, realizada em 2011, demonstrou efeitos adversos hematológicos, hepáticos e colestase gestacional associados particularmente ao uso de nevirapina, zidovudina e nelfinavir. As mais altas taxas de descontinuação e substituição por eventos adversos ou intolerância ocorreram com estas mesmas drogas: nevirapina (16%), zidovudina (10%) e nelfinavir (9%), enquanto apenas 1% das pacientes em uso de lopinavir/ritonavir teve seu esquema substituído (104). Nossos dados também evidenciaram um maior risco de elevação de enzimas hepáticas com o uso de TARV potente. Na análise multivariada, o uso de nevirapina (NVP) esteve associado ao maior risco de alteração hepática na gestação, embora NFV e ATV também tenham sido associados a este efeito adverso.

O ITRNN mais utilizado em nossa coorte foi a nevirapina, que esteve associada a maior ocorrência de alterações hepáticas e alergia, dados concordantes com vários trabalhos previamente publicados. O uso da NVP em gestantes, em especial com CD4 maior ou igual a 250 células/mm³, apresenta-se controverso, devido ao referido maior risco de hepatotoxicidade e alergia (131,132). Esta droga é hoje considerada esquema alternativo pouco recomendado para gestantes no Brasil.

Dados de um estudo brasileiro de 2006 que avaliou os efeitos adversos da NVP em 197 gestantes, relatou taxa de 5,5% de toxicidade, 4,5% de exantema com apenas um caso de Síndrome de Stevens-Johnson, e 1,5% de hepatotoxicidade, com um caso grave (137). Também descreve o vírus da hepatite C como único fator de risco para toxicidade pela droga, o que foi demonstrado também em estudos mais recentes (143). Em nossa coorte, as gestantes coinfectadas pelo vírus da hepatite C não apresentaram maior ocorrência de hepatotoxicidade por TARV.

Revisão sistemática recente de 3582 gestantes de 14 países mostraram frequência de 3,6% de hepatotoxicidade severa, 3,3% de exantema severo e 6,2% de descontinuação do uso da NVP. No entanto, estes resultados foram comparáveis às frequências observadas na população adulta geral e entre as

mulheres não gestantes incluídas no estudo. Entre as gestantes com CD4 maior que 250 células/mm³, houve tendência não significativa de aumento da probabilidade de eventos adversos cutâneos gerais e severos e maior risco de troca do esquema ARV por efeito colateral (139). Nosso estudo mostrou baixa taxa de alergia materna associada ao uso de NVP, porém com a ocorrência de três casos de Síndrome de Stevens-Johnson com boa evolução.

Ensaio clínico realizado em Uganda, comparando LPV/R e efavirenz (EFV) na gestação e puerpério em 389 mulheres infectadas pelo HIV, não mostrou diferença nos efeitos adversos relacionados às duas drogas, tais como anemia e neutropenia. Por outro lado, as gestantes que utilizaram EFV apresentaram maior supressão virológica no momento do parto do que as em uso de LPV/R, embora esta diferença tenha se extinguido após um ano do parto (176). Em nosso estudo, apenas quatro gestantes estavam em uso de EFV ao final da gestação e apenas uma paciente o utilizou durante toda a gestação. Embora largamente utilizado em esquemas antirretrovirais para adultos há anos, justificado pela alta potência e comodidade posológica, esta droga foi sugerida como esquema preferencial para gestantes apenas nos últimos anos, após demonstração de sua segurança na gestação (53,278), o que levou o Ministério da Saúde a recomendá-lo como droga de escolha em 2015 (89). Entretanto, trabalhos recentes discutem seus efeitos colaterais significativos, especialmente neuropsiquiátricos e aumento de risco de suicídio (145,146), além de sua menor potência comparada aos promissores inibidores da integrase (147). Diante disso, a atual recomendação brasileira é de uso de raltegravir (RAL) como primeira escolha para composição de esquemas de TARV em gestantes (83).

Até 2015, a principal droga recomendada para gestantes no Brasil foi o lopinavir/ritonavir (LPV/R). O atazanavir/ritonavir (ATV/R), bastante recomendado em protocolos internacionais, ficou restrito apenas aos casos de intolerância ao IP de primeira linha e esteve associado a maior risco de elevação de bilirrubinas, sem implicações clínicas nos recém-nascidos.

Reconhece-se que os inibidores da protease podem provocar alterações no metabolismo dos lipídios, síndrome metabólica, lipodistrofia, alteração no metabolismo dos carboidratos e aumento do risco cardiovascular em todos os pacientes infectados pelo HIV (150-153). Durante a gestação, alguns estudos demonstraram que as mulheres em uso de IP também apresentaram maiores

taxas de alterações no metabolismo dos lipídios, síndrome metabólica, lipodistrofia, diabetes e pré-eclâmpsia (103,154-156), conforme demonstram alguns de nossos dados.

Nosso estudo mostrou altas taxas de alterações metabólicas nas gestantes infectadas pelo HIV, com dislipidemia em mais de 80% e alteração da glicemia de jejum em quase 20% dos casos. Na avaliação das diferentes classes de TARV, o uso de IP esteve associado a maior risco de dislipidemia e alteração da glicemia de jejum, quando comparado ao uso de NVP. Na análise multivariada, o uso do LPV foi associado a maior risco de alteração da glicemia de jejum, demonstrando a necessidade de avaliação e diagnóstico precoces nas gestantes expostas a IP e revisão dos critérios de indicação de uso de IP para as mulheres com fatores de risco conhecidos para diabetes, como a obesidade. Embora se reconheça a necessidade de realização da curva glicêmica para diagnóstico de diabetes na gestação, este exame não foi realizado em todas as gestantes incluídas em nossa coorte que realizaram pré-natal em outros serviços.

Sobre o metabolismo dos carboidratos, estudo demonstrou que alguns antirretrovirais aumentaram a expressão de citocinas pró-inflamatórias, TNF α , IL-6 e IL-1 β , envolvidas na alteração da função de adipócitos e diminuição da adiponectina, modulador positivo da sensibilidade à insulina (107). O risco aumentado de diabetes em gestantes infectadas pelo HIV é controverso. Estudo brasileiro com 45 gestantes em uso de TARV (25 com NFV) e 12 gestantes no grupo controle mostrou aumento do risco de diabetes entre 1 e 7% e, de intolerância a carboidratos, entre 16 a 61%, nas pacientes em uso de IP (157). Ensaio clínico multicêntrico randomizado com 1407 mulheres observou taxa geral de diabetes gestacional de 2,1%, mais elevada com uso de IP (4,6%) (158).

Por outro lado, há estudos que não encontraram associação entre uso de IP e diabetes gestacional (160). Trabalho recente com 149 gestantes em uso de TARV, sendo 93,7% com IP, mostrou taxa de 2,8% de intolerância a carboidrato e 2,1% de diabetes gestacional, sem diferença entre os casos que utilizaram IP ou outras classes de TARV (161), dados muito diferentes dos nossos achados, em que um quinto das mulheres apresentou alteração do metabolismo da glicose e houve evidente associação com IP (LPV/R).

Nosso estudo também mostrou elevadas taxas de efeitos adversos neonatais. O baixo peso ao nascimento ocorreu em 22,5%, a prematuridade em quase 22%, crianças PIG em 18% e muito baixo peso em quase 4% dos casos. Resultados similares foram encontrados em outro estudo brasileiro com 74 crianças expostas à TARV materna entre 2001 e 2012, sendo 34,8% expostas desde a concepção, com taxas de prematuridade de 17,5% e baixo peso de 20,2%, proporcionalmente mais altas nas mulheres com aids (241).

Os recém-nascidos PIG não apresentaram maior ocorrência de doenças neonatais, malformações congênitas, alterações hematológicas e hepáticas ou infecção pelo HIV por TV do que as demais crianças expostas de nossa coorte.

A taxa de prematuridade em nosso grupo de mulheres mostrou-se bem acima da encontrada em estudo brasileiro multicêntrico mais recente, em que a análise de 20 maternidades de referência no país mostrou taxa de prematuridade de 12,3% para a população geral de gestantes, incluindo as infectadas pelo HIV (217). Avaliação realizada com 214 gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro entre 2005 e 2006 mostrou baixa ocorrência de prematuridade, baixo peso, malformações e complicações obstétricas, diferente de nossos dados (106).

Estudos sobre prematuridade e baixo peso em crianças expostas ao HIV materno demonstram resultados por vezes conflitantes, considerando que a doença materna, carga viral plasmática e genital, além de inúmeros fatores (socioeconômicos, idade materna, índice de massa corpórea, etnia, tabagismo, uso de drogas ilícitas, gestação múltipla, parto prematuro anterior, infecção intrauterina e vaginose bacteriana), além da TARV propriamente dita, podem também elevar o risco de prematuridade e baixo peso (216,218,227). A maioria dos estudos mostram taxas elevadas de prematuridade e baixo peso ao nascimento em crianças expostas à TARV materna, em conformidade com nossos dados.

Em nosso estudo, hipertensão arterial, tabagismo e drogadição foram associados ao baixo peso ao nascimento, enquanto a aids materna esteve associada à prematuridade. Por outro lado, apenas a contagem de CD4 periparto menor que 200 células/mm³ se mostrou como fator de risco para a ocorrência de baixo peso e prematuridade, em análise multivariada. Esta associação de grave

imunossupressão com maior risco de prematuridade e baixo peso ao nascimento segue ao encontro da maioria dos resultados observados na literatura (241).

O tempo de exposição à TARV materna em nosso estudo não se mostrou fator de risco para desfechos neonatais como prematuridade e baixo peso, dados discordantes de outros trabalhos publicados. O aumento do risco para estes desfechos em crianças expostas à TARV desde a concepção foi observado em estudo da América Latina e Caribe com 1512 gestantes e 1483 nascidos vivos, que mostrou 19,8% de prematuro, 14,2% de baixo peso, 12,6% de crianças PIG e 0,4% de óbitos neonatais, associados ao início de TARV antes da gestação, tabagismo, baixo índice de massa corpórea materna, hospitalização e hipertensão gestacional (240). Estudo de coorte mais recente realizado na Tanzânia, avaliando 3314 gestantes infectadas pelo HIV, também mostrou altas taxas de prematuridade (26%) associadas ao maior tempo de exposição às drogas maternas na gravidez. A taxa geral de pequenos para a idade gestacional (PIG) foi de 21%, semelhante à nossa taxa de 18%. Entre as gestantes que utilizaram esquemas com IP, a taxa de prematuridade foi de 25% e, a de PIG, foi de 13% (96), similares aos nossos dados.

Dados de uma coorte de Botsuana com 9504 mulheres infectadas demonstraram que a infecção pelo HIV esteve associada à maior ocorrência de natimortos, prematuridade, PIG e óbito neonatal, sendo que as mulheres que já utilizavam TARV previamente à gestação apresentaram um maior risco (235). Trabalho realizado no Rio de Janeiro com 588 crianças expostas ao HIV materno entre 1996 e 2010 mostrou associação entre uso de TARV no primeiro trimestre e maior ocorrência de crianças PIG, diferentemente de nossos achados (244).

Concordante com nossos dados, metanálise de 2007 também não mostrou diferença na ocorrência de prematuridade entre os diferentes esquemas de TARV utilizados, porém o uso de esquemas com IP e o uso de TARV antes da concepção, ou precocemente na gestação, elevaram o risco de prematuridade (221). Em nossa coorte, na avaliação dos tipos de TARV materna, não se demonstrou associação entre uso de AZT e TDF e prematuridade e baixo peso. Entretanto, ensaio clínico (*PROMISE Trial*), realizado em seis países da África Subsaariana e Índia, encontrou associação entre exposição ao TDF e maior taxa de prematuridade e morte neonatal precoce, em comparação à exposição a AZT. Baixo peso e prematuridade foram mais frequentes nos grupos

com TARV combinada, comparados à monoterapia com AZT (39). Dados do *Antiretroviral Pregnancy Registry* dos EUA de 1989 a 2013 encontraram um maior risco de baixo peso ao nascimento entre as pacientes que utilizaram esquemas contendo AZT (223).

Nossa análise multivariada dos tipos de TARV não encontrou associação entre determinado esquema de tratamento e maior ocorrência de prematuridade e baixo peso, semelhante a outros estudos (225). Não encontramos associação de exposição a IP com maior risco para nascimento de crianças de baixo peso. Considera-se atualmente que a redução dos níveis de progesterona materna secundária à menor produção trofoblástica em gestantes em uso de IP poderia estar relacionada diretamente com o peso fetal e poderia explicar os desfechos gestacionais de prematuridade e baixo peso (219).

Vários estudos também não encontram associação de maior risco para baixo peso associado a determinado esquema antiretroviral, como um recente trabalho de Zâmbia, realizado entre 2009 e 2013 com 4474 mulheres, que encontrou taxa de baixo peso ao nascimento de 7%, bem abaixo daquela encontrada em nosso estudo. Também não houve aumento de ocorrência de baixo peso ao nascimento entre as mulheres que utilizaram TARV por qualquer período, comparadas às que não utilizaram (239).

Nosso estudo também não mostrou associação de prematuridade com uso de IP, apesar da taxa de prematuridade bem mais elevada do que a observada na população sem infecção pelo HIV, sugerindo que a própria infecção pode ser fator de risco para prematuridade em nossas mulheres. Estudo de Botsuana comparou desfechos gestacionais de dois períodos diferentes: 2009-2011 (quando se recomendava monoterapia com zidovudina a partir de 28 semanas para CD4 maior ou igual a 350 células/mm³ e TARV combinada para CD4 menor que 350 células/mm³) e 2013-2014 após a implementação do uso de TDF/FTC/EFV independente do CD4 e idade gestacional. A taxa de prematuridade foi de 22%, sem diferença entre os esquemas de TARV combinada, concordantes com os nossos resultados (237). Outro ensaio clínico, comparando o uso de LPV/R e EFV em 356 gestantes infectadas, também não mostrou diferença na taxa de prematuridade entre os grupos (238).

O aumento da complexidade dos esquemas de TARV maternos se correlaciona com o aumento do risco de efeitos adversos hematológicos e

hepáticos na maioria dos estudos, assim como em nossa coorte, em que foram demonstradas altas taxas de anemia e alteração hepática ao nascimento.

Vinte e cinco por cento das crianças analisadas em nossa coorte apresentaram anemia e, 3,6%, plaquetopenia. A maioria dos trabalhos demonstram altas taxas de anemia nas crianças expostas a antirretrovirais no período intrauterino. Concordante com nossos resultados, estudo da Nigéria com 126 crianças expostas ao HIV materno e não infectadas mostrou redução da hemoglobina, hematócrito, leucócitos e neutrófilos em crianças expostas ao HIV materno e às drogas antirretrovirais (207). Embora um grande número de estudos avalie a ocorrência de anemia através da comparação entre monoterapia com AZT e TARV combinada, nosso estudo não conseguiu realizar esta comparação devido ao pequeno número de casos em uso de monoterapia com AZT (apenas 23 casos). Em nosso estudo, a anemia ao nascimento esteve associada à exposição intrauterina a esquemas contendo AZT (comparado ao TDF) e ao parto prematuro, em análise multivariada.

Outro trabalho analisando efeitos adversos hematológicos em 221 crianças não infectadas e expostas à TARV materna observou 54% de anemia e 40% de neutropenia. O uso de TARV com ITRNN ou IP apresentou-se como fator de risco independente para anemia e neutropenia durante os três primeiros meses de vida, em comparação à monoterapia ou dupla terapia. Plaquetopenia significativa não foi observada, mas 60% das crianças apresentaram trombocitose (202). Nosso estudo não evidenciou ocorrência significativa de plaquetopenia.

Semelhante a nossos resultados, estudo recente de coorte europeu em crianças expostas à TARV materna até um ano de vida comparou dois períodos de exposição (2000-2001 e 2007-2013) e demonstrou menor ocorrência de anemia e neutropenia no segundo período, com maior frequência de efeitos adversos com exposição a esquemas contendo AZT (206).

Há estudos que também demonstraram efeitos adversos associados à profilaxia neonatal. Estudo americano de 1997 a 2009 com 147 crianças não infectadas pelo HIV comparou a profilaxia neonatal com monoterapia com AZT e terapia tripla (maioria com AZT/3TC/NVP). Os efeitos adversos ocorridos com as de terapia tripla e as de monoterapia com AZT foram, respectivamente: neutropenia 55% e 39%, anemia 50% e 39%, plaquetopenia 0 e 3%, elevação

de AST 3% e 3%, elevação de ALT 0 e 1%, hiperbilirrubinemia 19% e 42%. Anemia ocorreu mais frequentemente em crianças que receberam profilaxia com TARV combinada comparadas às que receberam AZT em monoterapia. Apesar da maioria dos efeitos adversos serem típicos da toxicidade do AZT, a combinação de AZT/3TC/NVP aumentou a frequência de anemia mais grave (204). As recomendações brasileiras não consideram a utilização de esquema combinado de três drogas para profilaxia neonatal da TV do HIV. Em nossa casuística, todas as crianças receberam AZT; em apenas 24 casos houve a associação de NVP na primeira semana de vida para potencialização da profilaxia, em casos de mulheres com carga viral detectável ou desconhecida periparto, de forma que esta comparação não foi realizada em nosso estudo.

Alteração hepática ao nascimento também se mostrou um efeito adverso bastante frequente em nossa coorte (36%), estando mais frequentemente associada à exposição a NVP. Concordante com nossos dados, estudo americano recente mostrou que crianças expostas a lopinavir/ritonavir apresentaram menor incidência de alteração hematológica e hepática (205).

Entretanto, existem estudos que não demonstram associação entre alteração hepática e esquemas com drogas específicas, inclusive estudo brasileiro (199). Trabalhos realizados no Quênia e na Espanha também não mostraram diferença entre exposição a NVP e NFV para toxicidade hepática (210,211).

Nosso estudo mostrou 10% de malformações congênitas: 23 (2,9%) anomalias do sistema nervoso central, 21 (2,7%) cardíacas, 20 (2,5%) cutâneas e hemangiomas, 12 (1,5%) urinárias, 11 (1,4%) musculares e esqueléticas, 3 (0,4%) genitais, 3 (0,4%) genéticas e 2 (0,3%) anomalias gastrointestinais. A análise multivariada em nosso estudo não mostrou associação das anomalias com drogas específicas ou com o tempo de exposição à TARV materna.

À semelhança de nossos resultados, a maioria dos estudos europeus não mostraram associações entre malformações e drogas específicas. Estudos do Reino Unido e Irlanda de 2006 e 2009 mostraram taxas em torno de 3% de malformações, porém sem associação com tempo ou tipo de TARV (256,257).

Estudo espanhol de 2014 com 897 nascidos vivos mostrou taxa de malformações de 6,9%, com maior frequência nos sistemas genitourinário (19 casos) e cardiovascular (17 casos). Não houve aumento de risco em crianças

expostas no primeiro trimestre e não foi demonstrada associação da malformação com tipo específico de TARV (261), concordante com nossos resultados.

Outro estudo realizado na Itália, com 1257 gestações mostrou taxa de malformações congênitas de 3,2% em crianças expostas à TARV materna no primeiro trimestre. Não houve associação entre os defeitos congênitos e qualquer tipo de TARV, incluindo EFV (263). Nosso estudo também não demonstrou associação entre malformações e exposição ao EFV no primeiro trimestre. Estudo posterior do mesmo grupo com 2162 gestações mostrou taxa de defeitos congênitos (21 anomalias cromossômicas e 72 defeitos estruturais) de 4,2% no geral e, entre os nascidos vivos, de 3,5%. O uso de TARV antes da gestação não esteve associado ao aumento da frequência e da gravidade dos defeitos congênitos, à semelhança de nosso estudo (264).

Por outro lado, estudos americanos demonstraram associações de malformações com drogas específicas. A agência americana de vigilância de anomalias congênitas em gestantes infectadas pelo HIV (*Antiretroviral Pregnancy Registry*), que registra cerca de 15% dos casos de gestantes infectadas pelo HIV nos EUA e mais 200 casos estrangeiros ao ano desde 1989, mostrou taxa de malformações de crianças expostas no primeiro trimestre de 2,8%, semelhante às taxas do CDC (2,72 por 100 nascidos vivos) e do Registro do Texas (4,17 por 100 nascidos vivos). Houve aumento do risco geral de malformações associadas a didanosina e nelfinavir, sem padrão definido. Houve apenas dois casos de malformações em crianças expostas a EFV no primeiro trimestre: um caso de mielomeningocele e um de anoftalmia com fenda facial severa (253). Em nosso trabalho, não encontramos anomalias no grupo de gestantes expostas ao efavirenz no momento da concepção.

A frequência estimada de crianças com anomalias congênitas na América Latina e Brasil varia de 0,4 a 8,4% (266-271). Estudo do Rio de Janeiro com 214 gestantes entre 2005 e 2006 mostrou taxa de malformação congênita de 1,1% em crianças avaliadas no momento do parto, semelhante à taxa geral da Europa (1,5%) e mais baixa que estudo italiano (3,2%). Não foi demonstrado efeito teratogênico pelo EFV em 17 crianças expostas no primeiro trimestre de gestação (106), concordante com nossos resultados.

A droga mais polêmica acerca do risco de teratogenicidade é o EFV: antes contraindicado durante a gestação, hoje compõe o esquema de primeira linha de tratamento da OMS (53). Estudos antigos em primatas e observacionais em humanos demonstraram aumento na ocorrência de malformações, com casos de defeito de fechamento de tubo neural associados ao uso EFV (273).

Por outro lado, estudos mais recentes não demonstram aumento das malformações em crianças expostas ao EFV durante a gestação. Revisão sistemática e metanálise recentes, incluindo 23 estudos, com um total de 2026 nascidos vivos expostos ao EFV no primeiro trimestre de gestação, encontrou 42 casos de anomalias congênitas, com frequência de 1,63%. Não se observou diferença no aumento de risco de anomalias congênitas entre os grupos expostos e não expostos ao efavirenz. A incidência de defeitos no tubo neural foi baixa, correspondendo a apenas um caso (0,05%) e similar à incidência na população geral (278). Nossos dados não apresentaram associação específica entre exposição ao EFV no primeiro trimestre e aumento da ocorrência de malformações de qualquer tipo. Dos 81 casos de mulheres que engravidaram em uso de EFV, não houve detecção de nenhuma anomalia fetal, o que corrobora os dados da literatura sobre ausência de risco na exposição ao EFV periconcepcional e gestacional. Apesar de, entre 2015 e 2017, esta droga ter sido a primeira linha de TARV para gestantes no Brasil, em nossa coorte apenas quatro mulheres utilizaram esse esquema durante a gestação, incluindo uma que usou durante toda a gestação e duas que utilizaram como esquema inicial após a detecção da infecção pelo HIV durante o pré-natal. Assim, não possuímos número de casos suficientes para avaliar o risco da exposição ao EFV em outros momentos da gestação.

Os pontos mais fortes deste estudo foram o número expressivo de mulheres e crianças avaliadas e a quantidade de variáveis retrospectivamente coletadas, tanto socioepidemiológicas quanto maternas e neonatais, que permitiram a formação de um amplo banco de dados do serviço, com possibilidade de diversas análises em estudos posteriores. A extensão do instrumento com grande número de variáveis estudadas a partir dos prontuários médicos maternos e infantis foi um dos pontos de dificuldade operacional para a realização da pesquisa. No entanto, o ponto mais complexo foram as perdas de seguimento de alguns casos e o não esclarecimento sobre a transmissão vertical

em 78 crianças no período. As tentativas de busca ativa através de telefonemas para os contatos deixados nos prontuários das mães e crianças (duas ligações em dias e períodos do dia distintos realizadas pela pesquisadora) foram pouco exitosas. As tentativas de fechamento dos casos através de contato direto com os serviços de Vigilância Epidemiológica de Campinas e de algumas cidades da região metropolitana também foram pouco exitosas, uma vez que os sistemas de vigilância das cidades também não possuíam todos os resultados necessários ou não puderam disponibilizá-los para a pesquisa. Após o término do período de coleta dos dados, o estudo prosseguiu com um significativo processo de análise de consistência e correção do banco de dados, resultando em um arquivo com dados confiáveis, apesar de sua extensão.

Como fatores limitantes ao estudo, também identificamos a não aleatorização das drogas utilizadas pelas gestantes participantes, com a utilização mais frequente de esquemas com lopinavir/ritonavir, o que poderia ter contribuído para o viés de seleção e poderia dificultar as comparações entre os diferentes esquemas de TARV. A realização de coleta de dados a partir de informações de prontuários médicos das mães e crianças também poderia contribuir para um possível viés de registro. A coleta da carga viral do HIV das crianças ao nascimento para detectar os casos de infecção intrauterina não foi realizada, pois não é a recomendação dos protocolos nacionais. Ela poderia ter contribuído para o esclarecimento de possíveis casos de TV intrauterina. Outra limitação foi a não realização sistemática da coleta de lactato sérico para melhor avaliação de toxicidade mitocondrial nos recém-nascidos. Porém, do ponto de vista clínico, não foram observados sinais que sugerissem a ocorrência deste evento.

Por outro lado, o foco principal desse trabalho foi a avaliação de efeitos adversos, para o qual tivemos dados bastante consistentes numa coorte clínica sob cuidados em que a TARV prescrita seguia as recomendações do Ministério da Saúde do país, com esquemas muito similares aos protocolos internacionais. Nossos dados apresentaram a avaliação de mais de 700 mulheres infectadas pelo HIV seguidas em um hospital especializado, demonstrando que as escolhas de TARV recomendadas pelo Ministério da Saúde do Brasil foram adequadas, levando a efeitos adversos de baixa gravidade e alcançando excelentes taxas de TV.

Neste contexto, o nosso estudo sobre os efeitos adversos da terapia antirretroviral nas gestantes e recém-nascidos expostos apresenta importância ímpar, tanto por ser o primeiro estudo a mostrar os efeitos das medicações nas gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas no Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP, quanto pela representatividade do tamanho da amostra, acima de significativos estudos nacionais e internacionais. Os resultados deste estudo, além de fornecerem um perfil socioepidemiológico das gestantes infectadas pelo HIV de Campinas e região e mostrarem os desfechos da exposição às drogas antirretrovirais para uma população de mães e crianças brasileiras, objetivam a melhoria futura das práticas assistenciais nos atendimentos destes binômios, com treinamento dos profissionais envolvidos, sistematização das atividades, aumento da adesão às medicações antirretrovirais e identificação de gestantes de maior vulnerabilidade para abandono de tratamento e seguimento pós-parto. Infere-se também, através deste estudo, a necessidade de melhoria dos sistemas de vigilância epidemiológica para identificação e fechamento dos casos das crianças expostas ao HIV materno. Sugere-se, além disso, a necessidade de estudos de longo prazo das crianças expostas às medicações antirretrovirais durante a gestação e não infectadas pelo HIV materno, com ênfase na vigilância de neoplasias, alterações morfológicas e funcionais cardíacas, disfunções imunológicas, alterações de desenvolvimento e mortalidade.

De maneira geral, observamos que a ocorrência de efeitos adversos em gestantes e crianças expostas ao HIV, quando analisadas do ponto de vista dos diferentes esquemas antirretrovirais, são muito frequentes, porém de gravidade reduzida e associadas à baixa TV do HIV. Apesar das crescentes evidências indicarem o inquestionável benefício do tratamento antirretroviral na gestação, o monitoramento clínico da segurança e eficácia das drogas é fundamental para se otimizar as recomendações de tratamento. O conhecimento seguro da real ocorrência de efeitos adversos de maior ou menor intensidade, do quadro clínico e dos antecedentes da paciente, pode auxiliar na escolha da melhor droga para compor o esquema de terapia antirretroviral, objetivando o menor risco de transmissão vertical e o alto controle virológico associados à menor frequência de efeitos adversos maternos e neonatais. Neste sentido, tornou-se imprescindível a substituição dos esquemas de tratamento antirretroviral

vigentes para gestantes no Brasil, veiculados pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, priorizando os inibidores da integrase e visando a melhor adesão e redução dos efeitos adversos, com impacto significativo na evolução da saúde materna e feto-neonatal. A mudança do esquema de primeira linha de terapia materna para o uso de nova classe de drogas, os inibidores da integrase, irá demandar futura avaliação sobre os benefícios de sua utilização sobre a TV do HIV e os efeitos adversos maternos e neonatais.

6. Conclusões

1. A média de idade das gestantes foi de 28 anos; 61,2% eram brancas, 60,9% estudaram até o ensino fundamental e a mediana de paridade foi de um filho. A gestação foi planejada em 25,7% dos casos. A categoria de exposição ao HIV foi heterossexual em 93% das mulheres; 62% já tinham ciência do seu *status* sorológico antes da gravidez e 27,6% estavam em uso de terapia antirretroviral à concepção, sendo 81 delas (10,2%) em uso de Efavirenz. A mediana do número de consultas de pré-natal foi de 7,6. A mediana da idade gestacional ao início do pré-natal foi de 17,1 semanas.
2. A taxa geral de TV do HIV neste estudo foi de 2,3%. A taxa de TV nos últimos cinco anos do estudo foi de 0,8%.
3. As taxas de efeitos adversos maternos foram: 82% de dislipidemia, 56% de anemia, 54,5% de alteração hepática, 19,2% de alteração da glicemia de jejum, 14,1% de plaquetopenia, 11,6% de hiperbilirrubinemia e 2,7% de alergia. A anemia materna esteve associada à ocorrência de complicações infecciosas e ao início de TARV durante a gestação. O CD4 periparto maior que 200 células/mm³ se mostrou fator de proteção para anemia materna. A alteração hepática materna esteve associada ao uso de esquemas com nevirapina, nelfinavir e atazanavir. A alteração da glicemia de jejum durante a gestação esteve associada ao uso de esquema com lopinavir/ritonavir.
4. As taxas de efeitos adversos neonatais foram: 36% de alteração hepática, 25,7% de anemia e 3,6% de plaquetopenia. A anemia neonatal esteve associada ao parto prematuro e à exposição ao AZT materno. A alteração hepática neonatal esteve associada à carga viral materna periparto detectável e à exposição a nevirapina.

5. As taxas de baixo peso e prematuridade foram: 22,5% de baixo peso, 21,7% de prematuridade, 18% de crianças pequenas para idade gestacional. As crianças pequenas para idade gestacional não apresentaram maior ocorrência de efeitos adversos ou maior TV do HIV. Não houve associação entre exposição aos diferentes esquemas de TARV e o tempo de exposição às drogas maternas e prematuridade e baixo peso. O CD4 periparto maior que 200 células/mm³ foi protetor para baixo peso e prematuridade.

6. A taxa de malformação congênita encontrada neste estudo foi de 10,2%. Não houve associação entre exposição aos diferentes esquemas de TARV e o tempo de exposição às drogas maternas e malformação congênita.

7. Referências Bibliográficas

1. WHO. Global AIDS Update. Ending AIDS towards the 90-90-90 targets. UNAIDS. Geneva. 2017.
2. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000; 34(2):207-17.
3. WHO. Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. UNAIDS. Geneva. 2011.
4. Zijenah LS, Moulton LH, Illiff P, Nathoo K, Munjoma M, Mutasa K, et al. Timing of mother to child transmission of HIV 1 and infant mortality in the first 6 months of life in Harare, Zimbabwe. *AIDS.* 2004; 18(2):273-80.
5. Saving Babies 2008-2009. Seventh Report on Perinatal Care in South Africa Compiled by MRC Research Unit for Maternal and Infant Health Care Strategies, PPIP Users and the Saving Babies Technical Task Team. Pretoria. 2011. Available from: <https://www.ppip.co.za/wp-content/uploads/Saving-Babies-2008-9.pdf>.
6. WHO. Progress Report on the Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children and keeping their mothers alive. UNAIDS. Geneva. 2015.
7. Szwarcwald CL, Júnior AB, Souza-Júnior PRB, Lemos KRV, Frias PG, Luhm KR, et al. HIV Testing During Pregnancy: Use of Secondary Data to Estimate 2006 Test Coverage and Prevalence in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2008; 12(3):167-72.

8. Succi RCM. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. *Cad Saúde Pública*. 2007; 23(3):379-89.
9. The European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet*. 1992; 339:1007-12.
10. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TDG. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. *AIDS*. 1998; 12:513-20.
11. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim M, Plaeger S, Boyer PJ, et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. *JAMA*. 1996; 28:599-605.
12. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS*. 1997; 12:831-7.
13. Renjifo B, Gilbert P, Chaplin B, Msamanga G, Mwakagile D, Fawzi W, et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A e D. *AIDS*. 2004; 18(12):1629-36.
14. Garcia-Bujalance S, Ruiz G, De Guevara CL, Pena JM, Bates I, Vazquez JJ, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(2):111-5.

15. Campos A, Amaral E, Levi JE, Portugal P, Villarroel M, Bezerra KC, et al. Carga viral vaginal de HIV em mulheres brasileiras infectadas pelo HIV. *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 54(1):67-71.
16. Fabris A, Catamo E, Segat L, Morgutti M, Arraes LC, Lima-Filho JL, et al. Association between HLA-G 3'UTR 14-bp polymorphism and HIV vertical transmission in Brazilian children. *AIDS.* 2009, 23:177-82.
17. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS.* 2008; 22:973-81.
18. Townsend CL, Byrne L, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS.* 2014; 28(7):1049-57.
19. Haas AD, Tenthani L, Msukwa MT, Tal K, Jahn A, Gadabu OJ, et al. Retention in care during the first 3 years of antiretroviral therapy for women in Malawi's option B+ programme: an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2016; 3(4):e175-82. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00008-4.
20. Kreitchmann R, Coelho DF, Kakehasi FM, Hofer CB, Read JS, Losso M, et al. Long-term postpartum adherence to antiretroviral drugs among women in Latin America. *Int J STD AIDS.* 2016; 27(5):377-86.
21. King CC, Ellington SR, Kourtis AP. The role of co-infections in mother-to-child transmission of HIV. *Curr HIV Res.* 2013; 11(1):10-23.

22. Hershov RC, Riester KA, Lew J, Quinn TC, Mofenson LM, Davenny K, et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis.* 1997; 176(2):414-20.
23. Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, Mutasa K, Morrow R, Iliff P. Maternal Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra-partum transmission of HIV-1: results of a case-control study. *AIDS.* 2008; 22:193-201.
24. Johnson EL, Howard CL, Thurman J, Pontiff K, Johnson ES, Chakraborty R. Cytomegalovirus upregulates expression of CCR5 in central memory cord blood mononuclear cells, which may facilitate in utero HIV type 1 transmission. *J Infect Dis.* 2015; 211(2):187-96.
25. Thorne C, Malyuta R, Semenenko I, Pilipenko T, Stelmah A, Posokhova S, et al. Mother-to-child transmission risk is increased among HIV-infected pregnant women in Ukraine with serological test results positive for syphilis. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(8):1114-5.
26. Campos FA, Andrade GM, Lanna Ade P, Lage BF, Assumpção MV, Pinto JA. Incidence of congenital toxoplasmosis among infants born to HIV-coinfected mothers: case series and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18(6):609-17.
27. Miller TL, Easley KA, Zhang W, Orav EJ, Bier DM, Luder E, et al. Maternal and infant factors associated with failure to thrive in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus-1 infection: the prospective,

- P2C2 human immunodeficiency virus multicenter study. *Pediatrics*. 2001; 108(6):1287-96.
28. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 8(5):506-10.
29. Chi BH, Bolton-Moore C, Holmes CB. Prevention of mother-to-child HIV transmission within the continuum of maternal, newborn, and child health services. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8(5):498-503.
30. Colvin CJ, Konopka S, Chalker JC, Jonas E, Albertini J, et al. A Systematic Review of Health System Barriers and Enablers for Antiretroviral Therapy (ART) for HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *PLoS One*. 2014; 9(10):e108150. doi:10.1371/journal.pone.0108150.
31. Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP, Taylor AW, Lampe MA, Fowler MG, et al. Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States. *Am J Obst Gynecol*. 2007:26-32.
32. Navér L, Bohlin AB, Albert J, Flamholc L, Gisslén M, Gyllensten K, et al. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish Recommendations 2007. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40:451-61.
33. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to

Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.

34. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. *BJOG*. 2008; 115(9):1078-86.
35. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331:1173-80.
36. French CE, Thorne C, Byrne L, Cortina-Borja M, Tookey PA. Presentation for care and antenatal management of HIV in the UK, 2009-2014. *HIV Med*. 2017;18(3):161-70.
37. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373:795-807.
38. Baggaley R, Doherty M, Ball A, Ford N, Gottfried Hirschall G. Department of HIV/AIDS, World Health Organization, Geneva, Switzerland. The Strategic Use of Antiretrovirals to Prevent HIV Infection: A Converging Agenda. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(3):159-60.
39. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al; IMPAACT 1077BF/1077FF PROMISE Study Team. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med*. 2016; 375(18):1726-37.

40. The European Collaborative Study. Mother to child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:458-65.
41. CDC. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection – United States, 1985-2005. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55:592-7.
42. Read JS, Cahn P, Losso M, Pinto J, Joao E, Duarte G, et al. Management of human immunodeficiency virus-infected pregnant women at Latin American and Caribbean sites. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6):1358-67.
43. Gulland A. Cuba is first country to eliminate mother to child HIV transmission. *BMJ*. 2015; 351:h3607. doi:10.1136/bmj.h3607.
44. Lenzer J. 2016. How Cuba eliminated mother-to child transmission of HIV and syphilis. *BMJ*. 2016; 352:i1619. doi:10.1136/bmj.i1619.
45. Sidibé M, Singh PK. Thailand eliminates mother-to-child transmission of HIV and syphilis. *Lancet*. 2016; 387(10037):2488-9.
46. WHO. WHO validates elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in Armenia, Belarus and the Republic of Moldova. Copenhagen, Geneva and Istanbul. 2016.
47. Camacho-Gonzalez AF, Kingbo MH, Boylan A, Eckard AR, Chahroudi A, Chakraborty R. Missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission in the United States. *AIDS*. 2015; 29(12):1511-5.

48. Lu D, Liu J, Samson L, Bitnun A, Seigel S, Brophy J, Leonard L, Remis RS. Factors responsible for mother-to-child HIV transmission in Ontario, Canada, 1996-2008. *Can J Public Health*. 2014; 105(1):e47-52.
49. Kendall T. Consequences of missed opportunities for HIV testing during pregnancy and delayed diagnosis for Mexican women, children and male partners. *PLoSOne*.2014;9(11):e109912. doi:10.1371/journal.pone.0109912.
50. Wettstein C, Mugglin C, Egger M, Blaser N, Vizcaya LS, Estill J, et al; IeDEA Southern Africa Collaboration. Missed opportunities to prevent mother-to-child-transmission: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012; 26(18):2361-73.
51. Feucht UD, Meyer A, Kruger M. Missing HIV prevention opportunities in South African children-a 7-year review. *BMC Public Health*. 2014;14:1265. doi: 10.1186/1471-2458-14-1265.
52. Huang Z, Jin M, Zhou H, Dong Z, Zhang S, Han J, et al. The Uptake of Prevention of Mother-to Child HIV Transmission Programs in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135068. doi:10.1371/journal.pone.0135068.
53. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva. 2013.

54. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, Issue 1.
55. Chigwedere P, Seage III GR, Lee TH, Essex M. Efficacy of antiretroviral drugs in reducing mother-to-child transmission of HIV in Africa: A Meta-Analysis of Published Clinical Trials. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008; 24(6):827-37.
56. Newell ML, Huang S, Fiore S, Thorne C, Mandelbrot L, Sullivan JL, et al. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. *BMC Infect Dis.* 2007; 7(60):1-10.
57. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med.* 2014; 15(4):1-77.
58. Mandelbrot L, de Chenadic J, Berrebi A, Bhongain A, Benifla JL, Delfraissy JF et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA.* 1998; 280(1):55-60.
59. Suy A, Hernandez S, Thorne C, Lonca M, Lopez M, Coel O. Current guidelines on management of HIV-infected pregnant women: impact on mode of delivery. *Eur Obstet Gynecol Reprod.* 2008; 139(2):127-32.
60. Nogueira SA, Abreu T, Oliveira R, Araújo L, Costa T, Andrade M, et al. Successful prevention of HIV transmission from mother to infant in Brazil using a multidisciplinary team approach. *Braz J Infect Dis.* 2001; 5(2):78-86.

61. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(6): 482.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.862.

62. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, Francis K, Harding K, Taylor GP, Tookey PA, Townsend CL. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG.* 2016; 123(6):975-81.

63. Mark S, Murphy KE, Read S, Bitnun A, Yudin MH. HIV mother-to-child transmission, mode of delivery, and duration of rupture of membranes: experience in the current era. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012; 2012:267969. doi:10.1155/2012/267969.

64. The European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV- 1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS.* 1996; 10:1675-81.

65. Read J. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from fifteen prospective cohort studies [abstract]. In: Conference Supplement for 12th World AIDS Conference. Geneva. 1998.

66. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission: Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 341:394-402.

67. Read JS, Newell ML. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, Issue 4.
68. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis.* 2001; 183:539-45.
69. International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med.* 1999; 340:977-87.
70. Jamieson DJ, Read JS, Kourtis AP, Durant TM, Lampe MA, Dominguez KL. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007:96-100.
71. Duarte G, Read JS, Gonin R, Freimanis L, Ivalo S, Melo VH, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity in Latin American and Caribbean countries among women who are infected with human immunodeficiency virus-1: the NICHD International Site Development Initiative (NISDI) Perinatal Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(1): 215-29.
72. Kennedy CE, Yeh PT, Pandey S, Betran AP, Narasimhan M. Elective cesarean section for women living with HIV: a systematic review of risks and benefits. *AIDS.* 2017; 31(11):1579-91.
73. O'Sullivan MJ, Boyer PJ, Scott GB, Parks WP, Weller S, Blum MR, et al. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy

for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trials group study (protocol 082). Zidovudine Collaborative Working Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168(5):1510-6.

74. CDC. Achievements in Public Health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection – United States, 1985-2005. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 55:592-7.

75. Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet.* 1985; 1896-8.

76. Wilfert CM, Fowler MG. Balancing maternal and infant benefits and the consequences of breast-feeding in the developing world during the era of HIV infection. *J Infect Dis.* 2007; 195:165-7.

77. Shapiro RL, Lockman S, Kim S, Smeaton L, Rahkola JT, Thior I, et al. Infant morbidity, mortality, and breast milk immunologic profiles among breast-feeding HIV-infected and HIV-uninfected women in Botswana. *J Infect Dis.* 2007; 196(4): 562-9.

78. Kagaayi J, Gray RH, Brahmabhatt H, Kigozi G, Nalugoda F, Wabwire-Mangen F, et al. Survival of infants born to HIV-positive mothers, by feeding modality, in Rakai, Uganda. *PLoS One.* 2008; 3(12):e3877. doi:10.1371/journal.pone.0003877.

79. Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford G, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, Issue 1.

80. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, Meda N, Hofmeyr GJ, Vallo R, et al; ANRS 12174 Trial Group. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10018):566-73.
81. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al; NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. 2012; 366(25):2368-79.
82. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria no 1.459/GM/MS, de 24 de junho de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. *Diário Oficial da União, Brasília, Seção 1, n. 121, 27 jun. 2011*.
83. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília. 2017.
84. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância Em Saúde. Transmissão Vertical do HIV e Sífilis: estratégias para redução e eliminação. Brasília. 2014.
85. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância Em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids, Ano V, Número 01. Brasília. 2016.

86. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Vigilância de HIV em gestantes e crianças expostas. AIDS Bol Epidem 2, Ano XVIII. 2000. 23p. Brasília. 2000.
87. Matida LH, Santos NJS, Ramos AN, Gianna MC, da Silva MH, Domingues CSB, et al, for the Study Group of Vertical Transmission of HIV and Syphilis. Eliminating Vertical Transmission of HIV in São Paulo, Brazil: Progress and Challenges. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011; 57(3): S164-70.
88. Brito AM, Sousa JL, Luna CF, Dourado I. Tendência da transmissão vertical de Aids após terapia anti-retroviral no Brasil. Rev Saúde Pública. 2006; 40(Supl):18-22.
89. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília. 2015.
90. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília. 2014.
91. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Nota Técnica 388/2012. Brasília. 2012.
92. Amaral E, Assis-Gomes F, Milanez H, Cecatti JG, Vilela MM, Pinto e Silva JL. Timely implementation of interventions to reduce vertical HIV transmission: a successful experience in Brazil. Rev Panam Salud Publica. 2007; 21(6):357-64.

93. Delicio AM, Milanez H, Amaral E, Morais SS, Lajos GJ, Pinto e Silva JLC, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a ten years period. *Reprod Health*. 2011; 8:35. doi: 10.1186/1742-4755-8-35.
94. Newell ML, Bunders MJ. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding or mother and child. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8(5):504-10.
95. Santini-Oliveira M, Friedman RK, Veloso VG, Cunha CB, Pilotto JH, Marins LM, et al. Incidence of antiretroviral adverse drug reactions in pregnant women in two referral centers for HIV prevention of mother-to-child-transmission care and research in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18(4):372-8.
96. Li N, Sando MM, Spiegelman D, Hertzmark E, Liu E, Sando D, et al. Antiretroviral Therapy in Relation to Birth Outcomes among HIV-infected Women: A Cohort Study. *J Infect Dis*. 2016; 213(7):1057-64.
97. Gilbert EM, Darin KM, Scarsi KK, McLaughlin MM. Antiretroviral Pharmacokinetics in Pregnant Women. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(9):838-55.
98. Colbers A, Greupink R, Burger D. Pharmacological considerations on the use of antiretrovirals in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26(6):575-88.
99. Lathrop E, Jamieson DJ, Danel I. HIV and maternal mortality. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014; 127(2):213-5.

100. Liotta G, Mancinelli S, Nielsen-Saines K, Gennaro E, Scarcella P, Magid NA, et al. Reduction of maternal mortality with highly active antiretroviral therapy in a large cohort of HIV-infected pregnant women in Malawi and Mozambique. *PLoS One*. 2013; 8 Suppl 8: e71653. doi: 10.1371/journal.pone.0071653.
101. Calvert C, Ronsmans C. Pregnancy and HIV disease progression: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2015; 20(2):122-45.
102. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS*. 2005; 19(8):795-9.
103. Senise JF, Castelo A, Martínez M. Current treatment strategies, complications and considerations for the use of HIV antiretroviral therapy during pregnancy. *AIDS Rev*. 2011; 13(4):198-213.
104. Weinberg A, Forster-Harwood J, Davies J, McFarland EJ, Pappas J, Kinzie K, et al. Safety and tolerability of antiretrovirals during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011; 2011:867674. doi:10.1155/2011/867674.
105. Huntington S, Thorne C, Newell ML, Anderson J, Taylor GP, Pillay D, et al; UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study; UK and Ireland National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC). Pregnancy is associated with elevation of liver enzymes in HIV-positive women on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015; 29(7):801-9.

106. Santini-Oliveira M, Friedman RK, Veloso VG, Cunha CB, Pilotto JH, Marins LM, João EC, Torres TS, Grinsztejn B. Incidence of antiretroviral adverse drug reactions in pregnant women in two referral centers for HIV prevention of mother-to-child-transmission care and research in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18(4):372-8.
107. Lagathu C, Kim M, Maachi M, Vigouroux C, Cervera P, Capeau J, et al. HIV antiretroviral treatment alters adipokine expression and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo. *Biochimie.* 2005; 87(1):65-71.
108. Brinkman K, Hofstede HJ, Burger DM, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS.* 1998; 12:1735–44.
109. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet.* 1999; 354(9184):1084-9.
110. Hernández S, Morén C, López M, Coll O, Cardellach F, Gratacós E, et al. Perinatal outcomes, mitochondrial toxicity and apoptosis in HIV-treated pregnant women and in-utero-exposed newborn. *AIDS.* 2012; 26(4):419-28.
111. Money DM, Wagner EC, Maan EJ, Chaworth-Musters T, Gadawski I, van Schalkwyk JE, et al; Oak Tree Clinic Research Group. Evidence of Subclinical mtDNA Alterations in HIV-Infected Pregnant Women Receiving Combination Antiretroviral Therapy Compared to HIV-Negative Pregnant Women. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135041. doi:10.1371/journal.pone.0135041.

112. Morén C, Noguera-Julián A, Garrabou G, Rovira N, Catalán M, Bañó M, et al. Mitochondrial disturbances in HIV pregnancies. *AIDS*. 2015; 29(1):5-12.
113. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. *JAMA*. 1994; 272:437-42.
114. Mildvan D, Creagh T, Leitz G, Group APS. Prevalence of anemia and correlation with biomarkers and specific antiretrovira regimens in 9690 human-immunodeficiency-virus-infected patients: findings of the Anemia Prevalence Study. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23:343-55.
115. WHO. Regional Office for Africa: Health Situation Analysis in the African Region. Atlas of Health Statistics. Geneva. 2011.
116. Saving Mothers 2008–2010. Fifth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in South Africa. Comprehensive Report. Compiled by the National Committee for Confidential Enquiry into Maternal Deaths. Department Health Republic of South Africa. South Africa. 2012. Available from: <http://www.doh.gov.za/docs/reports/2012/savingmothersshort.pdf>
117. Pinho-Pompeu M, Surita FG, Pastore DA, Paulino DS, Pinto E Silva JL. Anemia in pregnant adolescents: impact of treatment on perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 17:1-5.
118. Iuliano AD, Weidle PJ, Brooks JT, Masaba R, Girde S, Ndivo R, et al. Neutropenia in HIV-Infected Kenyan Women Receiving Triple Antiretroviral Prophylaxis to Prevent Mother-to-Child HIV Transmission Is Not Associated

with Serious Clinical Sequelae. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015; 14(3):261-8.

119. Lertcheewakarn P, Tongprasert F. A comparison of maternal anemia between HIV infected pregnant women receiving zidovudine-based and zidovudine-free highly active Antiretroviral therapy (HAART). *J Med Assoc Thai*. 2014; 97(4):361-8.
120. Odhiambo C, Zeh C, Angira F, Opollo V, Akinyi B, Masaba R, et al. Anaemia in HIV-infected pregnant women receiving triple antiretroviral combination therapy for prevention of mother-to-child transmission: a secondary analysis of the Kisumu breastfeeding study (KiBS). *Trop Med Int Health*. 2016; 21(3):373-84.
121. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS*. 1998; 12:241-7.
122. Benn KD, Sartorius MF, Chersich MM, Meda N, Temmerman M, Newell ML, et al for the Kesho Bora Study Group. Maternal anaemia and duration of zidovudine in antiretroviral regimens for preventing mother-to-child transmission: a randomized trial in three African countries. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:522. doi: 10.1186/1471-2334-13-522.
123. Nandlal V, Moodley D, Grobler A, Bagratee J, Maharaj NR, Richardson P. Anaemia in pregnancy is associated with advanced HIV disease. *PLoS One*. 2014; 9(9):e106103. doi:10.1371/journal.pone.0106103.
124. Mirembe BG, Kelly CW, Mgodhi N, Greenspan S, Dai JY, Mayo A, et al; MTN-003B Protocol Team.

Bone Mineral Density Changes Among Young, Healthy African Women Receiving Oral Tenofovir for HIV Preexposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71(3):287-94.

125. Casado JL. Renal and Bone Toxicity with the Use of Tenofovir: Understanding at the End. *AIDS Rev.* 2016; 18(2):59-68.
126. Best BM, Burchett S, Li H, Stek A, Hu C, Wang J, et al; International Maternal Pediatric and Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) P1026s Team. Pharmacokinetics of tenofovir during pregnancy and postpartum. *HIV Med.* 2015; 16(8):502-11.
127. Johnson DC, Chasela C, Maliwichi M, Mwafongo A, Akinkuotu A, Moses A, et al. Tenofovir use and renal insufficiency among pregnant and general adult population of HIV-infected, ART-naïve individuals in Lilongwe, Malawi. *PLoS One.* 2012; 7(7):e41011. doi:10.1371/journal.pone.0041011.
128. Myer L, Kamkuemah M, Kaplan R, Bekker LG. Low prevalence of renal dysfunction in HIV-infected pregnant women: implications for guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Trop Med Int Health.* 2013; 18(11):1400-5.
129. Flanagan S, Barnes L, Anderson J, Barber T. The effect of tenofovir on renal function in HIV-positive pregnant women. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17(3):19694. doi:10.7448/IAS.17.4.19694.
130. Wang L, Kourtis AP, Ellington S, Legardy-Williams J, Bulterys M. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(12):1773-81.

131. Kondo W, Carraro EA, Prandel E, Dias JM, Perini J, Macedo RL, et al. Nevirapine-Induced Side Effects in Pregnant Women – Experience of a Brazilian University Hospital. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(6):544-8.
132. Coster LO, Kumar PN. Contemporary role of nevirapine in HIV treatment. *AIDS Rev.* 2012; 14(2):132-44.
133. Cohan D, Mwesigwa J, Natureeba P, Aliba Luwedde F, Ades V, Plenty A, et al. WHO option B+: early experience of antiretroviral therapy sequencing after cessation of breastfeeding and risk of dermatologic toxicity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 62(3):e101-3. doi:10.1097/QAI.0b013e31828011ca.
134. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al; PACTG 1022 Study Team. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36(3):772-6.
135. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Guidotti G, Loureiro S, Da Cruz Gomes A, et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med.* 2006; 7:338-44.
136. Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis.* 2006; 38(1):33-8.

137. João ES, Calvet GA, Menezes JA, D'ippolito MM, Cruz MLS, Salgado LAT, et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1–infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194:199-202.
138. Mia R, Bera E. Safety of nevirapine in HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at higher CD4 counts: a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J.* 2012; 102(11 Pt 1):855-9. doi: 10.7196/samj.5700.
139. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2013; 27(7): 1135-43.
140. Aaron E, Kempf MC, Criniti S, Tedaldi E, Gracely E, Warriner A, et al. Adverse events in a cohort of HIV infected pregnant and non-pregnant women treated with nevirapine versus non-nevirapine antiretroviral medication. *PLoSOne.* 2010; 5(9):e12617. doi:10.1371 journal.pone.0012617.
141. Ouyang DW, Brogly SB, Lu M, Shapiro DE, Hershow RC, French AL, et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS.* 2010; 24(1):109-14.
142. Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, Brogly SB, French AL, Leighty RM, et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS.* 2009; 23(18):2425-30.

143. Andreotti M, Pirillo MF, Liotta G, Jere H, Maulidi M, Sagnò JB, et al. The impact of HBV or HCV infection in a cohort of HIV-infected pregnant women receiving a nevirapine-based antiretroviral regimen in Malawi. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:180. doi: 10.1186/1471-2334-14-180.
144. Snijdewind IJ, Smit C, Godfried MH, Nellen JF, de Wolf F, Boer K, et al. HCV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy. *J Infect.* 2012; 64(4):409-16.
145. Kenedi CA, Goforth HW. A systematic review of the psychiatric side-effects of efavirenz. *AIDS Behav.* 2011; 15:1803-18.
146. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med.* 2014; 161(4):308.
147. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK Investigators. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1–Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 63(1):77-85.
148. Smith C, Ryom L, Monforte A, Reiss P, Mocroft A, El-Sadr W, Weber R, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17(4 Suppl 3):19512. doi: 10.7448/IAS.17.4.19512.

149. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17:19214. doi:10.7448/IAS.17.1.19214.
150. Rakotoambinina B, Médioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 27(5):443-9.
151. Guira O, Tiéno H, Diendéré AE, Sagna Y, Diallo I, Yaméogo B, Zoungrana L, Yaméogo TM, Bognounou R, Drabo JY. Features of Metabolic Syndrome and Its Associated Factors during Highly Active Antiretroviral Therapy in Ouagadougou (Burkina Faso). *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2016; 15(2):159-63.
152. Justman JE, Benning L, Danoff A, Minkoff H, Levine A, Greenblatt RM, et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32(3):298-302.
153. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003; 17(8):1179-93.
154. Andany N, Loutfy MR. HIV protease inhibitors in pregnancy: pharmacology and clinical use. *Drugs.* 2013; 73(3):229-47.

155. Chougrani I, Luton D, Matheron S, Mandelbrot L, Azria E. Safety of protease inhibitors in HIV-infected pregnant women. *HIV/ AIDS Research and Palliative Care*. 2013; 5:253-62.
156. Guaraldi G, Stentarelli C, Da Silva AD, Luzi K, Neri I, Cellini M, et al. Metabolic alterations in HIV-infected pregnant women: moving to metabolic tailoring of antiretroviral drugs. *AIDS Rev*. 2014; 16(1):14-22.
157. El Beitune P, Duarte G, Foss MC, Montenegro RM Jr, Spara P, Quintana SM, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22(1):59-63.
158. Watts H, Balasubramanian R, Maupin Jr RT, Delke I, Dorenbaum A, Fiore S, et al for the PACTG 316 Study Team. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *D. Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:506-16.
159. González-Tomé MI, Ramos Amador JT, Guillen S, Solís I, Fernández-Ibieta M, Muñoz E, Almeda J, et al; Spanish Cohort of HIV-infected Mother-Infant Pairs. Gestational diabetes mellitus in a cohort of HIV-1 infected women. *HIV Med*. 2008; 9(10):868-74.
160. Hitti J, Andersen J, McComsey G, Liu T, Melvin A, Smith L, et al; AIDS Clinical Trials Group 5084 Study Team. Protease inhibitor-based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(4):331.e1-7.

161. Moore R, Adler H, Jackson V, Lawless M, Byrne M, Eogan M, et al. Impaired glucose metabolism in HIV-infected pregnant women: a retrospective analysis. *Int J STD AIDS*. 2016; 27(7):581-5.
162. Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, Tibaldi C, Ravagni Probizer MF, Anzidei G, et al; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Lipid profile during pregnancy in HIV-infected women. *HIV Clin Trials*. 2006; 7(4):184-93.
163. Floridia M, Guaraldi G, Tamburrini E, Tibaldi C, Bucceri A, Anzidei G, et al. Lipodystrophy is an independent predictor of hypertriglyceridemia during pregnancy in HIV-infected women. *AIDS*. 2006; 20(6):944-7.
164. Wimalasundera RC, LARBalestier N, Smith JH, de Rooter A, McG Thom SA, Hughes AD, et al. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet*. 2002; 360(9340):1152-4.
165. Suy A, Martínez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, de Lazzari E, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006; 20(1):59-66.
166. Powis KM, McElrath TF, Hughes MD, Ogwu A, Souda S, Datwyler SA, et al. High viral load and elevated angiogenic markers associated with increased risk of preeclampsia among women initiating highly active antiretroviral therapy in pregnancy in the Mma Bana study, Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 62(5):517-24.

167. Boyajian T, Shah PS, Murphy KE. Risk of preeclampsia in HIV-positive pregnant women receiving HAART: a matched cohort study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012; 34(2):136-41.
168. Canlorbe G, Matheron S, Mandelbrot L, Oudet B, Luton D, Azria E. Vasculoplacental complications in pregnant women with HIV infection: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(2):241.e1-9.
169. Browne JL, Schrier VJ, Grobbee DE, Peters SA, Klipstein-Grobusch K. HIV, Antiretroviral Therapy, and Hypertensive Disorders in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 70(1):91-8.
170. Hall D, Gebhardt S, Theron G, Grové D. Pre-eclampsia and gestational hypertension are less common in HIV infected women. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4(1):91-6.
171. Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Cusato M, Tamburrini E, Cavaliere AF, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 62(3):9-15.
172. King M, Bernstein B, Kempf D, Moseley J, Gu K, Cernohous P, et al. Comparison of time to achieve HIV RNA <400 copies/mL and <50 copies/mL in a phase III, blinded, randomized clinical trial of Kaletra vs. NFV in ARV-naïve patients. In: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 2001.
173. Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of

antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS*. 2001; 15:1-9.

174. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best B, Hu C, Burchett SK, et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS*. 2006; 20:1931-9.
175. Fayet-Mello A, Buclin T, Guignard N, Cruchon S, Cavassini M, Grawe C, et al; Swiss HIV Cohort Study; Mother & Child HIV Cohort Study. Free and total plasma levels of lopinavir during pregnancy, at delivery and postpartum: implications for dosage adjustments in pregnant women. *Antivir Ther*. 2013; 18(2):171-82.
176. Cohan D, Natureeba P, Koss CA, Plenty A, Luwedde F, Mwesigwa J, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir versus efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected pregnant Ugandan women. *AIDS*. 2015; 29(2):183-91.
177. Floridia M, Ravizza M, Masuelli G, Giacomet V, Martinelli P, Degli Antoni A, et al; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Atazanavir and lopinavir profile in pregnant women with HIV: tolerability, activity and pregnancy outcomes in an observational national study. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(5):1377-84.
178. Johnson M, Walmsley S, Haberl A. A systematic review of the use of atazanavir in women infected with HIV-1. *Antivir Ther*. 2014; 19(3):293-307.
179. Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther*. 2013; 18(3):361-75.

180. Colbers A, Hawkins D, Hidalgo-Tenorio C, van der Ende M, Gingelmaier A, Weizsäcker K, et al; PANNA network. Atazanavir exposure is effective during pregnancy regardless of tenofovir use. *Antivir Ther.* 2015; 20(1):57-64.
181. Lê MP, Mandelbrot L, Descamps D, Soulié C, Ichou H, Bourgeois-Moine A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of ritonavir-boosted atazanavir (300/100 mg once daily) in HIV-1-infected pregnant women. *Antivir Ther.* 2015; 20(5):507-13.
182. Lambert J, Jackson V, Else L, Lawless M, McDonald G, Le Blanc D, et al. Darunavir pharmacokinetics throughout pregnancy and postpartum. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17(4 Suppl 3):19485. doi: 10.7448/IAS.17.4.19485.
183. Zorrilla CD, Wright R, Osiyemi OO, Yasin S, Baugh B, Brown K, et al. Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Med.* 2014; 15(1):50-6.
184. Colbers A, Moltó J, Ivanovic J, Kabeya K, Hawkins D, Gingelmaier A, et al; PANNA Network. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1-infected pregnant women. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(2):534-42.
185. Hegazi A, Hay P. HIV seroconversion in the third trimester of pregnancy: using raltegravir to prevent mother-to-child transmission. *Int J STD AIDS.* 2013; 24(3):245-6.

186. De Hoffer L, Di Biagio A, Bruzzone B, Sticchi L, Prinapori R, Gerbaldo D, et al. Use of raltegravir in a late presenter HIV-1 woman in advanced gestational age: case report and literature review. *J Chemother*. 2013; 25(3):181-3.
187. Watts DH, Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Cressey TR, et al; IMPAACT 1026s study team. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67(4):375-81.
188. Maliakkal A, Walmsley S, Tseng A. Critical Review: Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 72(2):153-61.
189. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al; STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9692):796-806.
190. Rahangdale L, Cates J, Potter J, Badell ML, Seidman D, Miller ES, et al; HOPES (HIV OB Pregnancy Education Study) Group. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(3):385.e1-7.
191. Nóbrega I, Travassos AG, Haguihara T, Amorim F, Brites C. Short communication: Use of raltegravir in late-presenting HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29(11):1451-4.

192. Boucoiran I, Tulloch K, Pick N, Kakkar F, van Schalkwyk J, Money D, et al. A case series of third-trimester raltegravir initiation: Impact on maternal HIV-1 viral load and obstetrical outcomes. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015; 26(3):145-50.
193. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Weizsäcker K, Haberl AE, et al; Pharmacokinetics of Newly Developed Antiretroviral Agents in HIV-Infected Pregnant Women PANNA Network; PANNA Network. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(5):809-16.
194. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília. 2017.
195. Kourtis AP, Wiener J, Kayira D, Chasela C, Ellington SR, Hyde L, et al. Health outcomes of HIV-exposed uninfected African infants. *AIDS.* 2013; 27(5):749-59.
196. Himes SK, Tassiopoulos K, Yogev R, Huestis MA; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Antiretroviral Drugs in Meconium: Detection for Different Gestational Periods of Exposure. *J Pediatr.* 2015; 167(2):305-11.
197. Williams PL, Hazra R, Van Dyke RB, Yildirim C, Crain MJ, Seage GR 3rd, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Antiretroviral exposure during pregnancy and adverse outcomes in HIV-exposed uninfected infants and children using a trigger-based design. *AIDS.* 2016; 30(1):133-44.

198. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 study. *AIDS*. 1998; 12(14):1805-13.
199. El Beitune P, Duarte G, Campbell O, Quintana SM, Rodrigues LC. Effects of Antiretroviral Agents During Pregnancy on Liver Enzymes and Amylase in HIV-Exposed, Uninfected Newborn Infants. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11(3):314-7.
200. El Beitune P, Duarte G. Antiretroviral agents during pregnancy: Consequences on hematologic parameters in HIV-exposed, uninfected newborn infant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 128(1-2):59-63.
201. Mussi-Pinhata MM, Rego MAC, Freimanis L, Kakehasi FM, Machado DM, Cardoso EM, et al. Maternal Antiretrovirals and Hepatic Enzyme, Hematologic Abnormalities Among Human Immunodeficiency Virus Type 1-Uninfected Infants. The NISDI Perinatal Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26:1032-7.
202. Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bu"rher C, Casteleyn S, Loui A, Schmitz T, et al. Hematologic Effects of Maternal Antiretroviral Therapy and Transmission Prophylaxis in HIV-1– Exposed Uninfected Newborn Infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45:43-51.
203. Dryden-Peterson S, Shapiro RL, Hughes MD, Powis K, Ogwu A, Moffat C, et al. Increased risk of severe infant anemia after exposure to maternal HAART, Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 56(5):428-36.

204. Smith C, Forster JE, Levin MJ, Davies J, Pappas J, Kinzie K, et al. Serious adverse events are uncommon with combination neonatal antiretroviral prophylaxis: a retrospective case review. *PLoS One*. 2015; 10(5):e0127062. doi: 10.1371/journal.pone.0127062.
205. Smith C, Weinberg A, Forster JE, Levin MJ, Davies J, Pappas J, et al. Maternal Lopinavir/Ritonavir Is Associated with Fewer Adverse Events in Infant than Nelfinavir or Atazanavir. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016; 2016:9848041. doi: 10.1155/2016/9848041.
206. Rovira N, Noguera-Julian A, Rives S, Berruenco R, Lahoz R, Fortuny C. Influence of new antiretrovirals on hematological toxicity in HIV-exposed uninfected infants. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(7):1013-7.
207. Obumneme-Anyim I, Ibeziako N, Emodi I, Ikefuna A, Oguonu T. Hematological Indices at Birth of Infants of HIV-Positive Mothers Participating in a Prevention of Mother-to-Child Transmission Program. *J Trop Pediatr*. 2016; 62(1):3-9.
208. Liu E, Duggan C, Manji KP, Kupka R, Aboud S, Bosch RJ, et al. Multivitamin supplementation improves haematologic status in children born to HIV-positive women in Tanzania. *J Int AIDS Soc*. 2013; 16:18022. doi: 10.7448/IAS.16.1.18022.
209. Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, Meier F, Azria E, Crenn-Hebert C, et al. Atazanavir in pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 157(1):18-21.

210. Minniear TD, Zeh C, Polle N, Masaba R, Peters PJ, Oyaro B, et al. Rash, hepatotoxicity and hyperbilirubinemia among Kenyan infants born to HIV-infected women receiving triple-antiretroviral drugs for the prevention of mother-to-child HIV transmission. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(11):1155-7.
211. Iveli P, Noguera-Julian A, Soler-Palacín P, Martín-Nalda A, Rovira-Girabal N, Fortuny-Guasch C, et al. Hepatotoxicity in healthy infants exposed to nevirapine during pregnancy. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 34(1):39-44. Spanish.
212. Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(1):8-12.
213. Ross AC, Leong T, Avery A, Castillo-Duran M, Bonilla H, Lebrecht D, et al. Effects of in utero antiretroviral exposure on mitochondrial DNA levels, mitochondrial function and oxidative stress. *HIV Med*. 2012; 13(2):98-106.
214. Hernández S, Morén C, López M, Coll O, Cardellach F, Gratacós E, et al. Perinatal outcomes, mitochondrial toxicity and apoptosis in HIV-treated pregnant women and in-utero-exposed newborn. *AIDS*. 2012; 26(4):419-28.
215. Thorne C, Townsend CL. A new piece in the puzzle of antiretroviral therapy in pregnancy and preterm delivery risk. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9):1361-3.
216. Slyker JA, Patterson J, Ambler G, Richardson BA, Maleche-Obimbo E, Bosire R, et al. Correlates and outcomes of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in HIV-exposed uninfected infants. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:7. doi: 10.1186/1471-2393-14-7.

217. Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al; Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One*. 2014; 9(10):e109069. doi: 10.1371/journal.pone.0109069.
218. Xiao PL, Zhou YB, Chen Y, Yang MX, Song XX, Shi Y, et al. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15:246. doi: 10.1186/s12884-015-0684-z.
219. Papp E, Mohammadi H, Loutfy MR, Yudin MH, Murphy KE, Walmsley SL, et al. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction. *J Infect Dis*. 2015; 211(1):10-8.
220. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'sullivan MJ. Is Antiretroviral Therapy during Pregnancy Associated with an Increased Risk of Preterm Delivery, Low Birth Weight, or Stillbirth? *J Infect Dis*. 2006; 193:1195-201.
221. Kourtis AP, Schmidt CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS*. 2007; 21:607-15.
222. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, Griner R, Rich K, Hazra R, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis*. 2013; 207(4):612-21.

223. Vannappagari V, Koram N, Albano J, Tilson H, Gee C. Association between in utero zidovudine exposure and nondefect adverse birth outcomes: analysis of prospectively collected data from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *BJOG*. 2016; 123(6):910-6.
224. Vannappagari V, Koram N, Albano J, Tilson H, Gee C. Abacavir and lamivudine exposures during pregnancy and non-defect adverse pregnancy outcomes: data from the antiretroviral pregnancy registry. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68(3):359-64.
225. Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, Livingston EG, Stek AM, Bardequez AD, et al; P1025 team of the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis*. 2010; 201(7):1035-44.
226. Kourtis AP. Antiretroviral drug use during pregnancy and risk of premature delivery: is there a connection? *J Infect Dis*. 2010; 201(7):978-80.
227. Kourtis AP, Fowler MG. Antiretroviral use during pregnancy and risk of preterm delivery: more questions than answers. *J Infect Dis*. 2011; 204(4):493-4.
228. Duryea E, Nicholson F, Cooper S, Roberts S, Rogers V, McIntire D, et al. The Use of Protease Inhibitors in Pregnancy: Maternal and Fetal Considerations. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2015; 2015:563727. doi: 0.1155/2015/563727.

229. Chougrani I, Luton D, Matheron S, Mandelbrot L, Azria E. Safety of protease inhibitors in HIV-infected pregnant women. *HIV/ AIDS Research and Palliative Care*. 2013; 5:253-62.
230. Martin F, Taylor GP. Increased Rates of Preterm Delivery Are Associated with the Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy during Pregnancy: A Single-Center Cohort Study. *J Infect Dis*. 2007; 196:558-61.
231. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS*. 2007; 21:1019-26.
232. Townsend C, Schulte J, Thorne C, Dominguez KI, Tookey PA, Cortina-Borja M, et al; Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium, the European Collaborative Study and the National Study of HIV in Pregnancy and Childhood. Antiretroviral therapy and preterm delivery—a pooled analysis of data from the United States and Europe. *BJOG*. 2010; 117(11):1399-410.
233. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012; 54(9):1348-60.
234. Powis KM, Kitch D, Ogwu A, Hughes MD, Lockman S, Leidner J, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis*. 2011; 204(4):506-14.

235. Chen JY, Ribaudo HJ, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis.* 2012; 206(11):1695-705.
236. Shapiro RL, Souda S, Parekh N, Binda K, Kayembe M, Lockman S, et al. High Prevalence of Hypertension and Placental Insufficiency, but No In Utero HIV Transmission, among Women on HAART with Stillbirths in Botswana. *PLoS One.* 2012; 7(2): e31580. doi: 10.1371/journal.pone.0031580.
237. Zash R, Souda S, Chen JY, Binda K, Dryden-Peterson S, Lockman S, et al. Reassuring Birth Outcomes With Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz Used for Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71(4):428-36.
238. Koss CA, Natureeba P, Plenty A, Luwedde F, Mwesigwa J, Ades V, et al. Risk factors for preterm birth among HIV-infected pregnant Ugandan women randomized to lopinavir/ritonavir- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 67(2):128-35.
239. Bengtson AM, Chibwasha CJ, Westreich D, Mubiana-Mbewe M, Vwalika B, Miller WC, et al. Duration of cART Before Delivery and Low Infant Birthweight Among HIV-Infected Women in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71(5):563-9.
240. Kreitchmann R, Li SX, Melo VH, Fernandes Coelho D, Watts DH, et al. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean: a cohort study. *BJOG.* 2014; 121(12):1501-8.

241. Dos Reis HL, Araujo Kda S, Ribeiro LP, Da Rocha DR, Rosato DP, Passos MR, et al. Preterm birth and fetal growth restriction in HIV-infected Brazilian pregnant women. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015; 57(2):111-20.
242. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, Gonin R, Cahn PE, Calvet GA, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS*. 2006; 20(18): 2345-53.
243. Senise J, Cruz R, Palacios R, Bonafé S, Vaz MJR, Lacerda AP, et al. Low-birth weight and pre-term delivery in relation to lopinavir/ritonavir use in pregnancy. *Am J Infect Dis*. 2008; 4(4):209-14.
244. Hofer CB, Keiser O, Zwahlen M, Lustosa CS, Frota AC, de Oliveira RH, et al. In Utero Exposure to Antiretroviral Drugs: Effect on Birth Weight and Growth Among HIV-exposed Uninfected Children in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(1):71-7.
245. Tarantal AF, Castillo A, Ekert JE, Bischofberger N, Martin RB. Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29:207-20.
246. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, Seage GR 3rd, Jacobson DL, Hazra R, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012; 26(9):1151-9.
247. Ransom CE, Huo Y, Patel K, Scott GB, Watts HD, Williams P, et al; P1025 Team of the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials

- Group. Infant growth outcomes after maternal tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 64(4):374-81.
248. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(6):996-1003.
249. Himes SK, Wu JW, Jacobson DL, Tassiopoulos K, Hazra R, Kacanek D, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Meconium Tenofovir Concentrations and Growth and Bone Outcomes in Prenatally Tenofovir Exposed HIV-Uninfected Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(8):851-7.
250. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, et al, on behalf of the DART trial team. Pregnancy and Infant Outcomes among HIV-Infected Women Taking Long-Term ART with and without Tenofovir in the DART Trial. *PLoS Med*. 2012; 9(5): e1001217. doi: 10.1371/journal.pmed.1001217.
251. Pintye J, Langat A, Singa B, Kinuthia J, Odeny B, Katana A, et al. Maternal Tenofovir Disoproxil Fumarate Use in Pregnancy and Growth Outcomes among HIV-Exposed Uninfected Infants in Kenya. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2015; 2015: 276851. doi: 10.1155/2015/276851.
252. Jao J, Abrams EJ, Phillips T, Petro G, Zerbe A, Myer L. In Utero Tenofovir Exposure Is not Associated With Fetal Long Bone Growth. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(12):1604-9.

253. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2016. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2016. Available from URL: www.APRegistry.com
254. Sabbatini F, Prati F, Borghi V, Bedini A, Esposito R, Mussini C. Congenital Pyelectasis in Children Born from Mothers on Tenofovir Containing Therapy During Pregnancy: Report of Two Cases. *Infection*. 2007; 35:474-6.
255. Urban MF, Chersich MF. Dandy-Walker variant in an infant prenatally exposed to antiretroviral medication. *S Afr Med J*. 2007; 97(10):947-8.
256. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral Therapy and Congenital Abnormalities in Infants Born to HIV-1 Infected Women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42:91-4.
257. Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV infected women in the UK and Ireland, 1990-2007. *AIDS*. 2009; 23:519-24.
258. Charlton TG, Franklin JM, Douglas M, Short CE, Mills I, Smith R, et al. The impact of HIV infection and antiretroviral therapy on the predicted risk of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2014; 34(2):121-7.
259. Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M, et al. Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44(3):299-305.

260. Watts DH, Huang S, Culnane M, Kaiser KA, Scheuerle A, Mofenson L, et al. Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication. *J Perinat Med*. 2011; 39(2):163-70.
261. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Álvarez A, et al; Madrid Cohort of HIV-Infected Mother-Infant Pairs. Birth defects in a cohort of infants born to HIV-infected women in Spain, 2000-2009. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:700. doi: 10.1186/s12879-014-0700-3.
262. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med*. 2014; 11(4):e1001635. doi: 0.1371/journal.pmed.1001635.
263. Floridia M, Mastroiacovo P, Tamburrini E, Tibaldi C, Todros T, Crepaldi A, et al; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001-2011. *BJOG*. 2013; 120(12):1466-75.
264. Floridia M, Mastroiacovo P, Ravizza M, Todros T, Chiadò Fiorio Tin M, Marconi AM, et al; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Good prenatal detection rate of major birth defects in HIV-infected pregnant women in Italy. *Prenat Diagn*. 2015; 35(13):1374-8.
265. Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, Hazra R, Van Dyke RB, Rich K, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Congenital anomalies and in utero

antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(1):48-55.

266. Maciel ELN, Goncalves EP, Alvarenga VA, Polone CT, Ramos MC. Perfil epidemiológico das malformações congênitas no município de Vitória-ES. *Cad Saude Coletiva*, Rio de Janeiro. 2006; 14:507-18.
267. Rio de Janeiro. Secretaria Municipal de Saúde. Gerência de Informações Epidemiológicas. Série Histórica dos Nascimentos na Cidade do Rio de Janeiro. 1993 a 2005.
268. de Castro MLS, da Cunha CJ, Moreira PB, Fernandez RR, Garcias GL, Martino-Roth MG. Frequência das malformações múltiplas em recém-nascidos na Cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores socio-demográficos associados. *Cad Saude Publica*, Rio de Janeiro. 2006; 22:1009-15.
269. da Silva Costa CM, da Gama SGN, do Carmo Leal M. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica*, Rio de Janeiro. 2006; 22:2423-31.
270. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet.* 2004; 7(2-3):76-94.
271. Nazer J, Cifuentes L, Aguila A, Ureta P, Bello MP, Correa F, Melibosky F. Edad materna y malformaciones congenitas. Un registro de 35 anos: 1970–2005. *Rev Med Chile.* 2007; 135:1463-9. doi: /S0034-98872007001100014.

272. Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, Freimanis Hance L, Ortiz J, Ivalo SA, et al; NISDI Perinatal Study Group. Maternal antiretroviral use during pregnancy and infant congenital anomalies: the NISDI perinatal study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53(2):176-85.
273. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS*. 2002; 16(2):299-300.
274. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere Af, Straface G. Periconceptual exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med*. 2002; 162(3):355.
275. Shanske AL. Bilateral oblique facial clefts and extremity anomaly in an infant after intrauterine efavirenz exposure and review of its teratogenic risk. *AIDS*. 2012; 26(14):1775-9.
276. Schwartz S, Taha TE, Venter WD, Mehta S, Rees H, Black V. Efavirenz conceptions and regimen management in a prospective cohort of women on antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012; 2012:723096. doi: 10.1155/2012/723096.
277. James A, Oluwatosin B, Njideka G, Babafemi, Benjamin OG, Olufemi D, et al. Cleft palate in HIV-exposed newborns of mothers on highly active antiretroviral therapy. *Oral Surg*. 2014; 7(1):102-6.
278. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014; 28(2):123-31.

279. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, Rich KC, Cheng I, Orav EJ, et al. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(1):76-85.
280. Lipshultz SE, Williams PL, Zeldow B, Wilkinson JD, Rich KC, van Dyke RB, et al; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Cardiac effects of in-utero exposure to antiretroviral therapy in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *AIDS*. 2015; 29(1):91-100.
281. Loutfy MR, Sonnenberg-Schwan U, Margolese S, Sherr L; Women for Positive Action. A review of reproductive health research, guidelines and related gaps for women living with HIV. *AIDS Care*. 2013; 25(6):657-66.
282. São Paulo. Coordenação Estadual de DST/Aids. Boletim Epidemiológico do Município de São Paulo, 2002. 38p.
283. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2015. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
284. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection, United States, 2014. Recommendations and Reports Morbidity and Mortality Weekly Report

(MMWR). CDC. April 11, 2014 / 63(RR03):1-10. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm>.

285. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyde E. Intrauterine growth as estimate from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*.1963; 32:793-800.
286. Brasil. Manual Técnico para o diagnóstico da Infecção pelo HIV. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília. 2014.
287. Brasil. Organização Pan-Americana de Saúde. Ministério da Saúde. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília. 2017.
288. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução nº 196/96. *Bioética*. 1996; 4:15-25.
289. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília. 2012.
290. Declaração de Helsinque. Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. 64ª Assembleia Geral da WMA. Fortaleza, Brasil. 2013.

8. Anexos

8.1. Anexo 1 - Ficha de Coleta de Dados

NºFicha |__|__|__|

Efeitos adversos maternos e neonatais da terapia antirretroviral em uma coorte de gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana e seus recém-nascidos expostos em Campinas de 2000 a 2015

Seção 1: Características sociodemográficas da mulher

1.1. Data de nascimento da mulher: __/__/____

1.2. Idade da mulher: |__|__|

1.3. Escolaridade da mulher: |__|__|

1.4. Cor ou Raça:

- | | | |
|-------------|--------------|-----------|
| [1] BRANCA | [2] PRETA | [3] PARDA |
| [4] AMARELA | [5] INDÍGENA | [6] OUTRA |

1.5. Número de gestações: |__|__|

1.6. Paridade: |__|__|

1.7. Número de abortos: |__|__|

1.8. Número de cesáreas prévias: |__|__|

1.9. Número de filhos vivos: |__|__|

1.10. Número de filhos infectados pelo HIV: |__|__|

1.11. Período do diagnóstico da infecção pelo HIV:

- [1] ANTES DA GESTAÇÃO ATUAL
- [2] DURANTE A GESTAÇÃO ATUAL
- [3] DURANTE O TRABALHO DE PARTO OU O PARTO
- [4] APÓS O PARTO
- [9] IGNORADO

1.12. Uso de terapia antirretroviral antes da gestação: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

1.13. Adesão à terapia antirretroviral antes da gestação: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

1.14. Suspensão da terapia antirretroviral antes da gestação

[1] SIM. Qual droga? _____ [2] NÃO [9] IGNORADO

1.15. TARV utilizada antes da gestação:

[1] NENHUMA

[2] MONOTERAPIA COM AZT

[3] ITRN + ITRN

[4] ITRN + ITRN + NVP

[5] ITRN + ITRN + NFV

[6] ITRN + ITRN + LPV/R

[7] ITRN + ITRN + EFV

[8] ESQUEMA COM OUTRO IP – QUAL? _____

[9] IGNORADO

[10] ESQUEMA COM IP + RAL

[11] ITRN + ITRN + ITRNN + IP

1.16. Engravidou em uso de TARV:

[1] NENHUMA

[2] MONOTERAPIA COM AZT

[3] ITRN + ITRN

[4] ITRN + ITRN + NVP

[5] ITRN + ITRN + NFV

[6] ITRN + ITRN + LPV/R

[7] ITRN + ITRN + EFV

[8] ESQUEMA COM OUTRO IP – QUAL? _____

[9] IGNORADO

[10] ESQUEMA COM IP + RAL

[11] ITRN + ITRN + ITRNN + IP

1.17. Engravidou em uso de Efavirenz: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

1.18. Método anticoncepcional prévio: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

1.19. Gestação planejada: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

1.20. Categoria de Exposição ao HIV:

- [1] HETEROSSEXUAL
 [2] USUÁRIO DE DROGA INJETÁVEL
 [3] TRANSFUSÃO SANGUÍNEA
 [4] TRANSMISSÃO VERTICAL
 [5] ACIDENTE DE TRABALHO
 [6] HEMOFÍLICO
 [7] HOMOSSEXUAL/BISSEXUAL
 [8] OUTRA. QUAL? _____
 [9] IGNORADA

ITRN	INÍCIO	FIM	ITRNN	INÍCIO	FIM	IP	INÍCIO	FIM
ABC	/ /	/ /	EFV	/ /	/ /	APV	/ /	/ /
AZT	/ /	/ /	NVP	/ /	/ /	ATV	/ /	/ /
D4T	/ /	/ /				ATV/R	/ /	/ /
DDI	/ /	/ /				DRV/R	/ /	/ /
3TC	/ /	/ /				IDV	/ /	/ /
TDF	/ /	/ /				FPV/R	/ /	/ /
			OUTRO			LPV/R	/ /	/ /
			RAL	/ /	/ /	NFV	/ /	/ /
			MVC	/ /	/ /	RTV	/ /	/ /
			T20	/ /	/ /	SQV	/ /	/ /

Seção 2: Características do pré-natal

2.1. Pré-natal no CAISM: [1] SIM [2] NÃO [9] NÃO FEZ PRÉ-NATAL

2.2. Data da última menstruação: __/__/____

2.3. Número de consultas no pré-natal: |_|_|

2.4. Idade gestacional no início do pré-natal: |_|_|

2.5. Peso ganho durante a gravidez: |_|_|

2.6. Doença(s) definidora(s) de Aids no pré-natal:

- [1] SIM. Qual(is)? _____ [2] NÃO [9] IGNORADO

2.7. Classificação da infecção pelo HIV durante a gestação: [1] 1 [2] 2 [3] 3 [9] IGNORADO

2.8. Outra(s) infecção(ões) na gestação (Marque todas as alternativas que correspondam):

- [1] NENHUMA [2] HEPATITE B [3] HEPATITE C [4] SÍFILIS
 [5] VAGINOSE BACTERIANA [6] CERVICITE
 (GONOCOCO/CLAMÍDIA/TRICOMONÍASE)
 [7] CANDIDÍASE VAGINAL [8] INFECÇÃO URINÁRIA [9] CONDILOMATOSE
 [10] OUTRA(S). Qual(is)? _____

2.9. Complicação obstétrica na gestação, parto e pós-parto:

- [1] NENHUMA [2] HEMORRAGIA UTERINA [3] TRABALHO DE PARTO PREMATURO
 [4] HIPERTENSÃO ARTERIAL [5] DIABETES [10] OUTRA(S). Qual(is)? _____

2.10. IG na realização da primeira contagem de CD4 e carga viral: |_|_|_|

2.11. Valor da primeira contagem de CD4: |_|_|_|_|_|

2.12. Valor da primeira contagem da carga viral: |_|_|_|_|_|_|_|_|

2.13. Idade gestacional na segunda contagem de CD4 e carga viral: |_|_|_|

2.14. Valor da segunda contagem de CD4 antes do parto: |_|_|_|_|_|

2.15. Valor da segunda contagem da carga viral: |_|_|_|_|_|_|_|_|

2.16. Idade gestacional na terceira contagem de CD4 e carga viral: |_|_|_|

2.17. Valor da terceira contagem de CD4: |_|_|_|_|_|

2.18. Valor da terceira contagem da carga viral: |_|_|_|_|_|_|_|_|

2.19. Uso de terapia antirretroviral durante a gestação:

- [1] NENHUMA
 [2] MONOTERAPIA COM AZT
 [3] ITRN + ITRN
 [4] ITRN + ITRN + NVP
 [5] ITRN + ITRN + NFV
 [6] ITRN + ITRN + LPV/R
 [7] OUTRO ESQUEMA COM IP
 [8] ESQUEMA COM OUTRO IP – QUAL? _____
 [9] IGNORADO
 [10] ESQUEMA COM IP + RAL
 [11] ITRN + ITRN + ITRNN + IP

ITRN	INÍCIO	FIM	ITRNN	INÍCIO	FIM	IP	INÍCIO	FIM
ABC	/ /	/ /	EFV	/ /	/ /	APV	/ /	/ /
AZT	/ /	/ /	NVP	/ /	/ /	ATV	/ /	/ /
D4T	/ /	/ /				ATV/R	/ /	/ /
DDI	/ /	/ /				DRV/R	/ /	/ /
3TC	/ /	/ /				IDV	/ /	/ /
TDF	/ /	/ /				FPV/R	/ /	/ /
			OUTRO			LPV/R	/ /	/ /
			RAL	/ /	/ /	NFV	/ /	/ /
			MVC	/ /	/ /	RTV	/ /	/ /
			T20	/ /	/ /	SQV	/ /	/ /

2.20. Data de início de TARV: __/__/____

2.21. Data de troca de TARV: __/__/____

2.23. Tempo de uso de TARV na gestação: ____

2.24. Adesão à terapia antirretroviral durante a gestação: [1] SIM [2] NÃO [3] NÃO SE APLICA [9] IGNORADO

2.25. Suspensão de medicação antirretroviral por intolerância: [1] SIM [2] NÃO [3] NÃO SE APLICA [9] IGNORADO

2.26. Droga(s) suspensa(s):

[1] NVP [2] EFV [3] AZT [4] 3TC [5] D4T
[6] DDI [7] LPV/RTV [9] NFV [10] IDV [11] OUTRA.

QUAL? _____

Seção 3: Características do parto

3.1. Tipo de parto: [1] VAGINAL [2] FÓRCIPE [3] CESÁREA

3.2. Tempo de bolsa rota: |_|_|_|_| [] NÃO HOUVE ROTURA

3.3. Trabalho de parto: [1] SIM [2] NÃO

3.4. Uso de AZT durante o trabalho de parto e o parto: [1] SIM [2] NÃO

3.5. Tempo de AZT antes do parto: |_|_|_|_|

3.6. Episiotomia: [1] SIM [2] NÃO

3.7. Indicação de cesárea:

- [1] HIV
- [2] ITERATIVIDADE
- [3] SOFRIMENTO FETAL
- [4] PRÉ-ECLÂMPsia
- [5] GEMELARIDADE
- [6] TRABALHO DE PARTO PREMATURO
- [7] APRESENTAÇÃO PÉLVICA
- [8] OUTRA. QUAL? _____
- [9] NÃO SE APLICA

Seção 4: Características do recém-nascido

- 4.1. Peso ao nascimento: |_|_|_|_|_|
- 4.2. Comprimento ao nascimento: |_|_|_|
- 4.3. Apgar 1° minuto: |_|_|_|
- 4.4. Apgar 5° minuto: |_|_|_|
- 4.5. Sexo: [1] MASCULINO [2] FEMININO
- 4.6. Idade gestacional ao nascimento: |_|_|_|
- 4.7. Adequação do peso para a idade gestacional:
 - [1] ADEQUADO PARA IDADE GESTACIONAL
 - [2] PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL
 - [3] GRANDE PARA IDADE GESTACIONAL
- 4.8. Uso de AZT após o nascimento:
 - [1] SIM. Por quanto tempo? |_|_|_| DIAS [2] NÃO [3] NÃO SE APLICA
 - [9] IGNORADO
- 4.9. Uso de Nevirapina após o nascimento: [1] SIM [2] NÃO [3] NÃO SE APLICA
 - [9] IGNORADO
- 4.10. Patologia neonatal:
 - [1] SIM. Qual(is)? Listar _____ [2] NÃO [9] IGNORADO
- 4.11. Malformação congênita: [1] SIM. Qual(is)? Listar _____ [2] NÃO
 - [9] IGNORADO
- 4.12. Prática do aleitamento materno: [1] SIM [2] NÃO

4.13. Ocorrência de óbito fetal:

[1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO PASSE A 5.1

4.13b. Em que idade? |_|_| SEMANAS

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

4.14b. Em que idade? |_|_| DIAS

4.15. Infecção da criança pelo HIV materno:

[1] SIM

[2] NÃO

[3] PERDA DO SEGUIMENTO

[4] CASO EM SEGUIMENTO

[5] TRANSFERÊNCIA PARA OUTRO MUNICÍPIO E/OU ESTADO

[6] ÓBITO POR HIV

[7] ÓBITO POR OUTRAS CAUSAS

[9] NÃO SE APLICA

4.16. Outra(s) infecção(ões): [1] SIM. Qual(is)? Listar_____ [2] NÃO

4.17. Aborto: [1] SIM [2] NÃO

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

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

Seção 5: Efeitos adversos maternos

5.1. Anemia: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

5.2. Plaquetopenia: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

5.3. Alteração hepática: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

5.4. Dislipidemia: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

5.5. Alergia: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

5.6. Alteração glicemia jejum: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

5.7. Diabetes: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

5.8. Resultados de exames laboratoriais das gestantes coletados durante o pré-natal:

	DATA	RESULTADO 1	DATA	RESULTADO 2	DATA	RESULTADO 3
HB	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
AST	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
ALT	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
GAMA GT	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
FALC	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
BT	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
PLAQUET.	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
GLICEMIA	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
COLEST.	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
TGL	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
LDL	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
HDL	__/__/__		__/__/__		__/__/__	

Seção 6: Efeitos adversos do recém-nascido

- 6.1. Anemia: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO
- 6.2. Plaquetopenia: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO
- 6.3. Alteração hepática: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO

6.4. Resultados de exames laboratoriais das crianças coletados ao nascimento, após um mês de vida e após seis meses de vida:

	DATA	RESULTADO 1	DATA	RESULTADO 2	DATA	RESULTADO 3
HB	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
AST	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
ALT	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
GAMA GT	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
FALC	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
BT	__/__/__		__/__/__		__/__/__	
PLAQUET.	__/__/__		__/__/__		__/__/__	

Número da ficha: |_|_|_|_|

Nome da paciente:

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

Endereço: Rua _____, N° _____

Bairro _____, Cidade _____, Estado _____

Telefone: () _____

Data de nascimento da mulher: / /

Data do parto: / /

Nome do recém-nascido:

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

8.2. Anexo 2 - Figuras

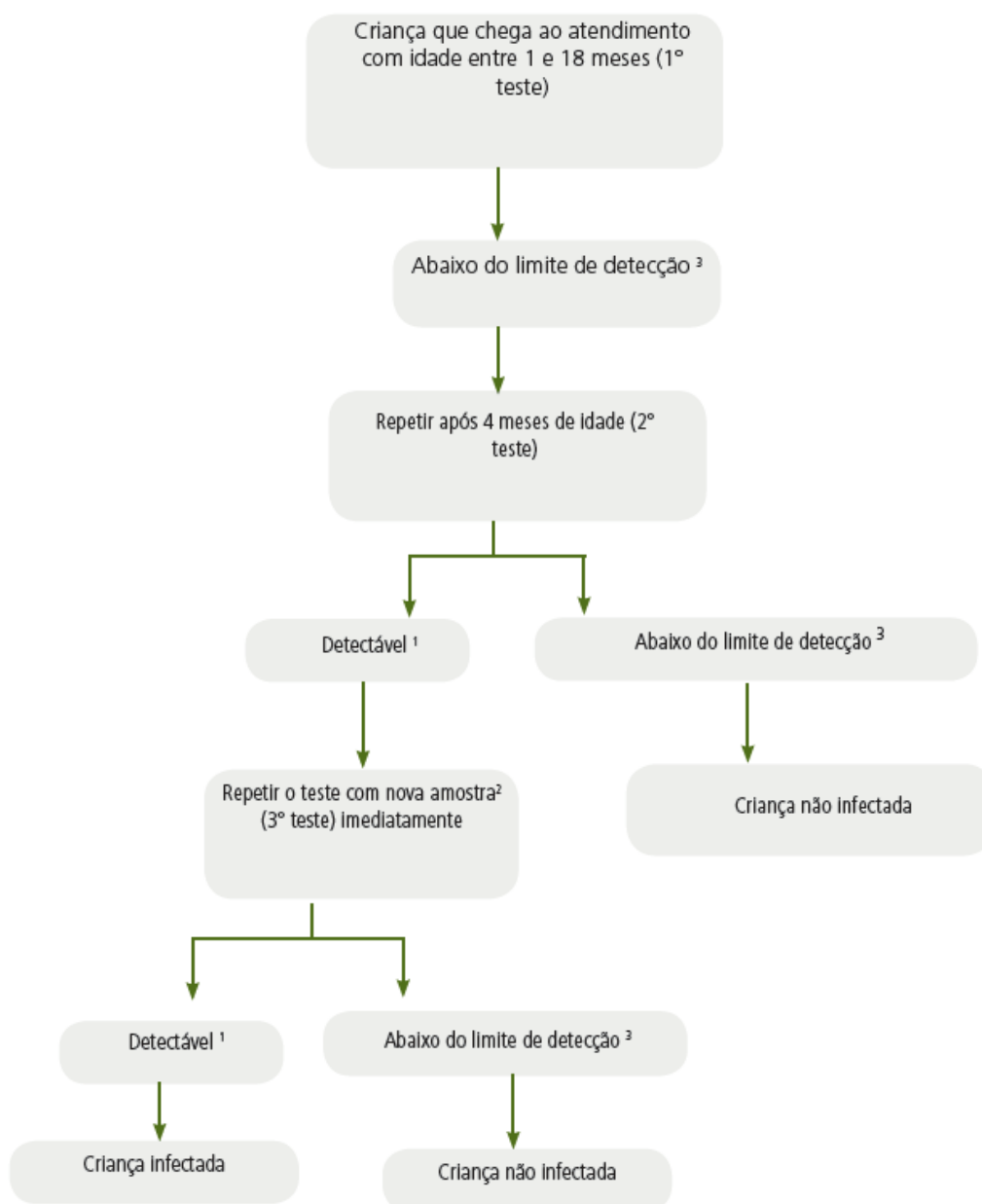


Figura 1: Algoritmo para utilização de testes para quantificação de RNA viral – carga viral em crianças entre 1 e 18 meses: CV abaixo do limite de detecção no 1º teste

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2014.

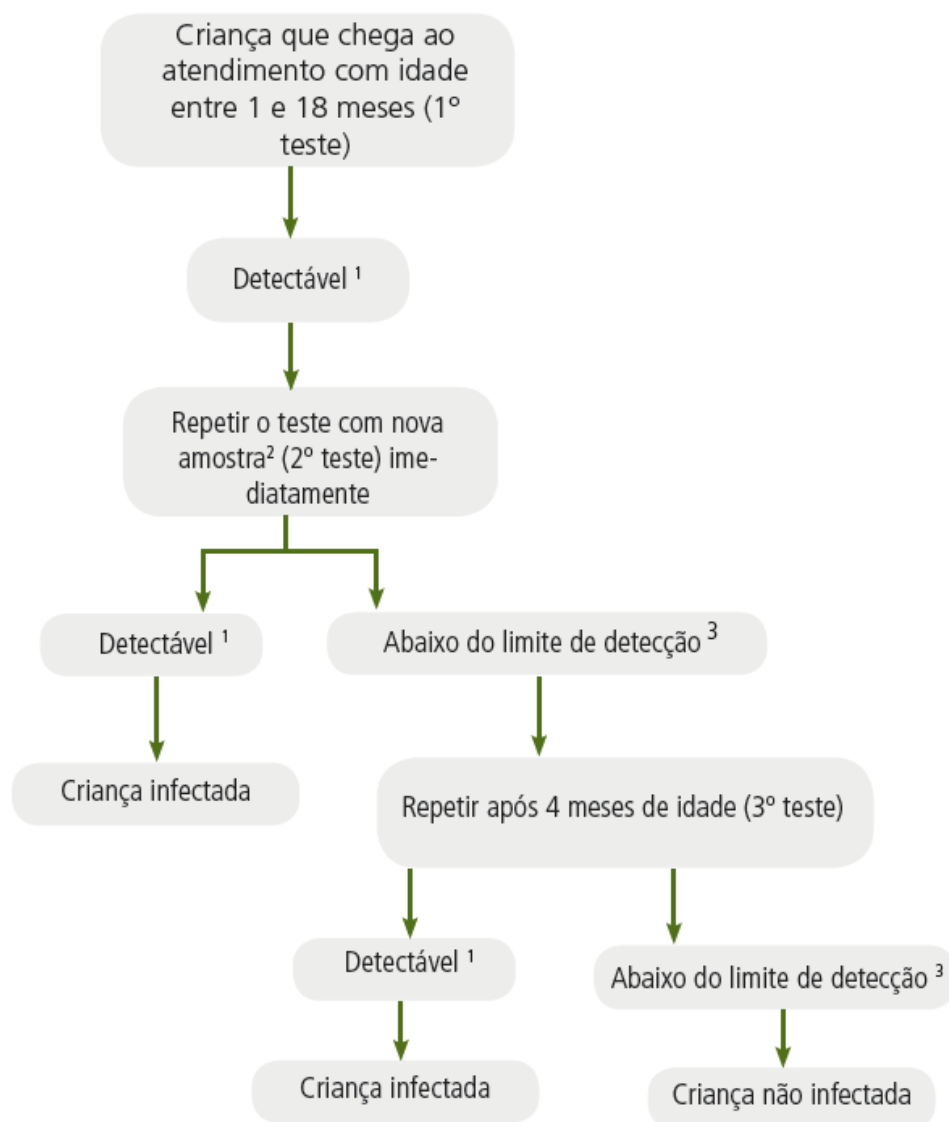
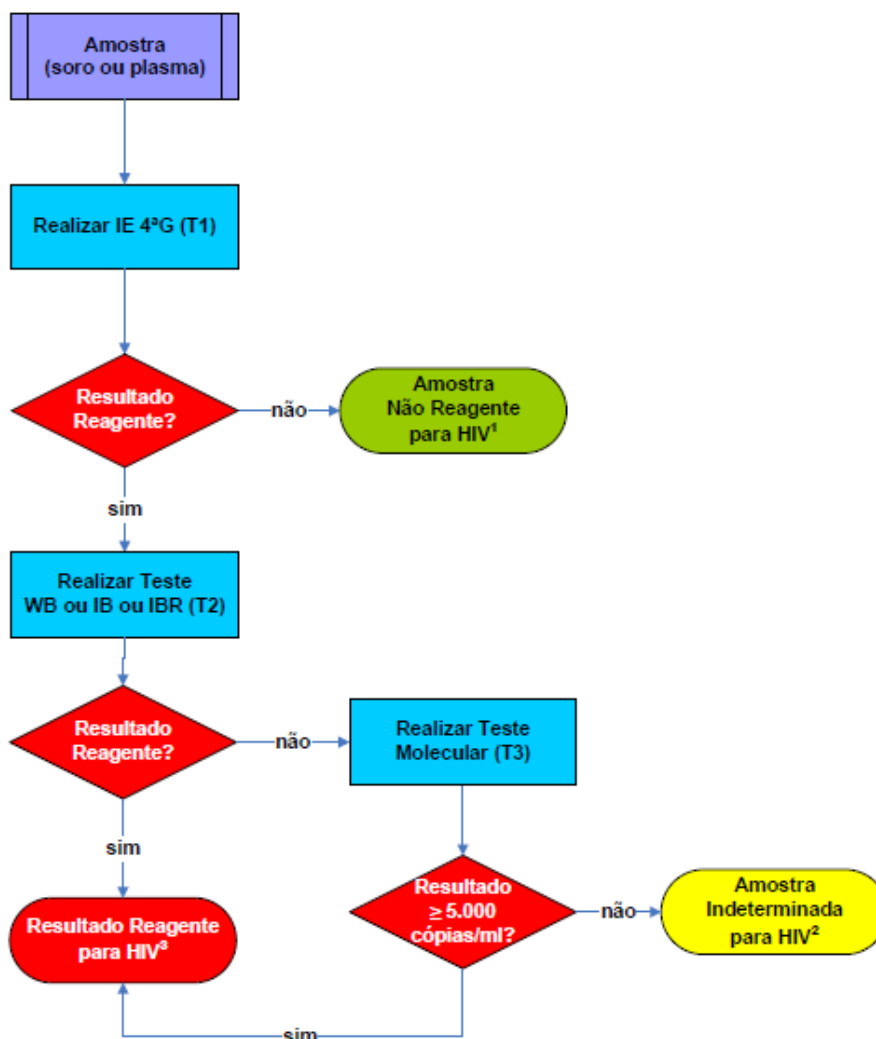


Figura 2: Algoritmo para utilização de testes para quantificação de RNA viral – carga viral em crianças entre 1 e 18 meses: CV detectável no 1º teste

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2014.



¹ Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra.

² Emitir resultado indeterminado e coletar nova amostra após 30 dias da data da coleta.

³ Coletar segunda amostra e repetir o IE de 4ºG para concluir o resultado.





Legenda:  Processo predefinido.  Processo.  Exige uma tomada de decisão.  Finalizador.

Figura 3: Algoritmo para utilização de imunoenensaio de 4ª geração e western blot, imunoblot ou imunoblot rápido como teste complementar em crianças maiores de 18 meses

Fonte: Manual Técnico para o diagnóstico da Infecção pelo HIV. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2014.

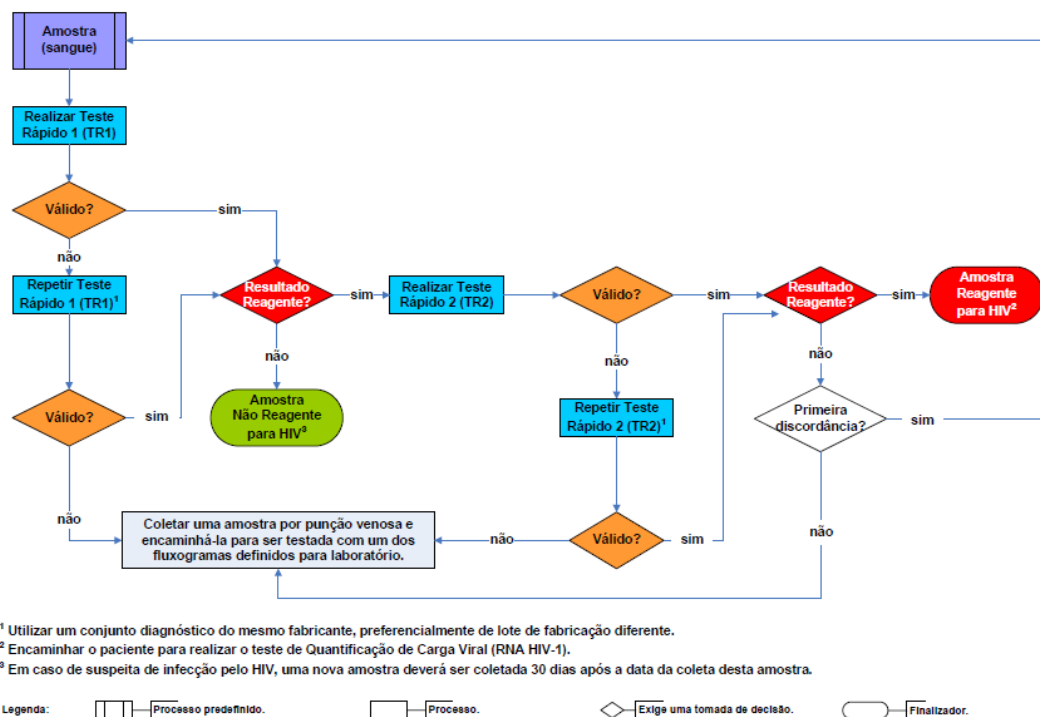


Figura 4: Algoritmo para utilização de dois testes rápidos de diferentes fabricantes em crianças maiores de 18 meses.

Fonte: Manual Técnico para o diagnóstico da Infecção pelo HIV. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2014.

8.3. Anexo 3 - Parecer do CEP



CEP, 25/02/14.
(PARECER CEP: Nº 351/2006)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

<http://www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa/comite-de-etica-em-pesquisa>

PARECER

I – IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “TOXIDADE E EFEITOS COLATERAIS MATERNOS E NEONATAIS DA TERAPIA ANTI-RETROVIVAL EM GESTANTES PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez

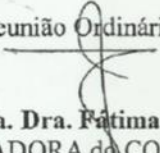
II – PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a emenda que altera a pesquisadora de Dra. Bruna Nakano (Iniciação Científica) para Dra. Adriane Maira Delicio (doutorado), referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

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

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na I Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de fevereiro de 2014.


Profa. Dra. Fátima Aparecida Böttcher Luiz
COORDENADORA do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

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

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