

**FRANCISCO DE ASSIS SILVA GOMES**

---

---

**Impacto das Intervenções na Redução da  
Transmissão Vertical do HIV: Experiência em  
uma Maternidade Brasileira de 1990 a 2000**

---

---

**Dissertação de Mestrado**

**ORIENTADORA: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ELIANA AMARAL**

**UNICAMP  
2001**

**FRANCISCO DE ASSIS SILVA GOMES**

---

---

**Impacto das Intervenções na Redução da  
Transmissão Vertical do HIV: Experiência em  
uma Maternidade Brasileira de 1990 a 2000**

---

---

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

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. ELIANA AMARAL**

**UNICAMP  
2001**

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

G585i                    Gomes, Francisco de Assis Silva  
                              Impacto das intervenções na redução da transmissão  
vertical do HIV: Experiência em uma maternidade  
Brasileira de 1990 a 2000 / Francisco de Assis Silva  
Gomes. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

                              Orientador : Eliana Amaral  
                              Tese ( Mestrado) Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

                              1. HIV. 2. Gravidez. I. Eliana Amaral. II.  
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas. III. Título.

## **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno: FRANCISCO DE ASSIS SILVA GOMES**

---

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ELIANA AMARAL**

---

### **Membros:**

**1.**

**2.**

**3.**

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

**Data: 18/09/2001**

## **Dedico esta tese...**

*Aos meus pais, pela confiança e estímulo que sempre me deram.*

*À Sílvia, pelo carinho e compreensão.*

# Agradecimentos

---

*À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliana Amaral, por ter me possibilitado crescer, praticante da arte de ensinar com brandura, que contagia com otimismo os que dela se acercam.*

*Ao Dr. José Guilherme Cecatti e a Dra. Helaine Milanez, que participaram da minha qualificação, pelo minucioso trabalho de revisão e pelas importantes sugestões.*

*A todo o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UNICAMP por terem me recebido de forma tão prestativa em seu meio.*

*Ao IMIP (Instituto Materno Infantil de Pernambuco), local de minha pós graduação, pelos ensinamentos fundamentais que me permitiram estar aqui.*

*À enfermeira Marina e à amiga Fernanda pela inestimável colaboração na coleta dos dados.*

*Aos funcionários do Ambulatório de Imunopediatria do Hospital das Clínicas (HC) pela atenção e colaboração no resgate das crianças.*

*À enfermeira Ceila da Vigilância Epidemiológica do Hospital das Clínicas, pela colaboração na coleta de dados sobre as crianças.*

*À Rosana, pela gentil cessão dos resultados de testes de PCR.*

*Ao Serviço Social do Hospital das Clínicas, pela colaboração na busca dos casos perdidos.*

*Ao Serviço de Assessoria Técnica do CAISM/UNICAMP, pela atenção e presteza.*

*Aos funcionários do AMDA – Ambulatório Municipal de DST/AIDS, pelo inestimável apoio.*

*Ao Edson e à Gislaine pela esmerada orientação e análise dos dados.*

*Aos profissionais do arquivo de prontuários do CAISM e do HC pela colaboração e receptividade.*

*Às parturientes e seus conceitos que nos estimulam sempre a buscar novos caminhos e novas respostas para o universo de nossas interrogações.*

*A todos que, direta ou indiretamente, ajudaram a tornar este projeto uma realidade.*

# Sumário

---

---

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução .....	16
2. Objetivos .....	26
2.1. Objetivo geral .....	26
2.2. Objetivos específicos .....	26
3. Sujeitos e Métodos.....	28
3.1. Desenho do Estudo.....	28
3.2. Tamanho da Amostra.....	28
3.3. Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos .....	29
3.4. Definição das variáveis .....	30
3.5. Coleta de Dados.....	33
3.6. Processamento e Análise dos Dados .....	35
3.7. Aspectos Éticos.....	36
4. Resultados .....	38
5. Discussão.....	58
6. Conclusões .....	69
7. Referências Bibliográficas.....	70
8. Bibliografia de Normatizações .....	85
9. Anexos .....	86
9.1. Anexo 1 - Questionário.....	86
9.2. Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para crianças que abandonaram o seguimento.....	90
9.3. Anexo 3 - Diagnóstico Clínico de Imunodeficiência Adquirida segundo definição de casos para menores de 13 anos (CDC,1994). .....	91

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

---

<b>%</b>	Porcentagem
<b>3TC</b>	Lamivudina
<b>Ac</b>	Anticorpos
<b>ACTG 076</b>	Aids Clinical Trial Group 076
<b>ARV</b>	Anti retroviral
<b>AZT</b>	Zidovudine
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>d4T</b>	Estavudina
<b>Ddl</b>	Didanosina
<b>DST</b>	Doenças Sexualmente Transmissíveis
<b>DTG</b>	Departamento de Tocoginecologia
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>ELISA</b>	Enzime Linked Immunoabsorbent Assay
<b>Et al.</b>	e outros
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas

<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>IDV</b>	Indinavir
<b>IP</b>	Inibidores da Protease
<b>ITRN</b>	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
<b>ITRNN</b>	Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleosídeos
<b>MAC</b>	Método anticoncepcional
<b>n</b>	Número
<b>NFV</b>	Nelfinavir
<b>NVP</b>	Nevirapina
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PNE</b>	Pré-Natal Especializado
<b>RN</b>	Recém-nascido
<b>RTV</b>	Ritonavir
<b>SIDA</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>SQV</b>	Saquinavir
<b>TMI</b>	Transmissão materno-infantil
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>WB</b>	Western Blot

# Lista de Tabelas

---

		Pag
<b>Figura 1</b>	Evolução das gestações em mulheres infectadas por HIV atendidas no CAISM/UNICAMP no período de 1990 a 2000	39
<b>Figura 2</b>	Distribuição dos partos de mulheres HIV positivas realizados no CAISM/UNICAMP, por ano	40
<b>Figura 3</b>	Transmissão materno infantil de acordo com as fases e intervenções	50
<b>Tabela 1</b>	Idade média das gestantes infectadas por HIV nas diversas fases de intervenção	40
<b>Tabela 2</b>	Características sociodemográficas das mulheres infectadas pelo HIV com partos nas diferentes fases de intervenção	41
<b>Tabela 3</b>	Características epidemiológicas das mulheres infectadas pelo HIV com partos nas diferentes fases de intervenção	42
<b>Tabela 4</b>	Características do acompanhamento pré-natal e clínico das mulheres infectadas pelo HIV com partos nas diferentes fases de intervenção	43
<b>Tabela 5</b>	Associações de drogas anti-retrovirais utilizadas durante a gestação	44
<b>Tabela 6</b>	Resultados laboratoriais para acompanhamento do HIV em mulheres com parto no CAISM/UNICAMP, segundo fases de intervenção	45
<b>Tabela 7</b>	Características dos partos das mulheres infectadas pelo HIV nas diferentes fases de intervenção	47
<b>Tabela 8</b>	Características dos recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV nas diferentes fases de intervenção	48

<b>Tabela 9</b>	Características assistenciais dos recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV nas diferentes fases de intervenção	49
<b>Tabela 10</b>	Razão de risco da TMI por fase de intervenção profilática no CAISM, década de 90	50
<b>Tabela 11</b>	Razão de risco para a TMI do HIV segundo cada intervenção isoladamente	51
<b>Tabela 12</b>	Razão de para a TMI do HIV segundo variáveis epidemiológicas de controle	52
<b>Tabela 13</b>	Razão de risco para a TMI do HIV segundo variáveis clínicas de controle	52
<b>Tabela 14</b>	Razão de risco para TMI segundo a idade gestacional pelo Índice de Capurro	53
<b>Tabela 15</b>	Razão de risco para TMI do HIV segundo os aspectos da intervenção (excluindo as mulheres que usaram terapia múltipla)	54
<b>Tabela 16</b>	Distribuição dos casos controlados por intervenção nas diferentes fases	55
<b>Tabela 17</b>	Perfil das crianças infectadas pelo HIV na década de 90, no CAISM	57

# Resumo

---

Desde 1988, o CAISM/UNICAMP realiza acompanhamento de gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A instituição vivenciou diversas fases de intervenções para prevenção da transmissão materno-infantil (TMI): até 1994, apenas amamentação contra-indicada, sem uso de antiretrovirais (ARV); de 1995 a 1996, com uso do protocolo ACTG 076 incompleto, sem o componente intraparto; em 1997 e 1998, utilizando o protocolo ACTG 076 completo; e em 1999-2000 com terapia antiretroviral múltipla e cesárea eletiva. Este estudo de coorte retrospectiva objetivou descrever o efeito das diversas intervenções implementadas por protocolos assistenciais, sobre a TMI e prematuridade, em gestantes com infecção pelo HIV que tiveram parto na instituição entre 1990 e 2000. A confirmação de infecção congênita foi através dos resultados de exames clínicos e laboratoriais (ELISA, PCR, carga viral) das crianças acompanhadas no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas. Aquelas que abandonaram o seguimento foram convidadas a retornar, após contato com seus responsáveis. Foram calculadas as taxas de transmissão materno-infantil

do HIV nas 4 fases do estudo e para cada variável sociodemográfica, clínica e intervenção profilática (amamentação, tipo de terapia antiretroviral, tipo de parto). As diferenças na distribuição das categorias das variáveis epidemiológicas e clínicas nas 4 fases foram testadas através do Teste de Qui Quadrado, ANOVA e Teste de Fisher. Calculou-se a razão de risco de transmissão congênita para condições clínicas, características epidemiológicas e cada intervenção de forma isolada. Em 197 casos, observou-se, no decorrer das fases, um considerável aumento no uso de terapia ARV combinada. Houve uma acentuada redução na TMI da 1<sup>a</sup> para a 4<sup>a</sup> fase terapêutica, de 32,3% para 2,9%. A maior queda foi observada após disponibilização do esquema completo do ACTG 076 (3<sup>a</sup> fase). Nenhum caso de TMI ocorreu entre gestantes tratadas com terapia ARV múltipla na gestação. Concluiu-se que a adoção das intervenções propostas na literatura foi possível e trouxe um benefício superior àquele descrito na literatura.

# Summary

---

Since 1988, CAISM/UNICAMP provides prenatal care to HIV infected women, going through several intervention phases to prevent maternal-infant transmission (MIT): until 1994, only avoiding breastfeeding was recommended; from 1995-96, incomplete ACTG 076 (pregnancy and neonatal components); 1997-98, complete ACTG 076 use; 1999-2000, multiple therapy and elective C-section. This retrospective cohort intends to describe the effect of these interventions phases implemented according to clinical guidelines, on the MIT and preterm delivery, among women delivering at CAISM from 1990-2000. Congenital infection was confirmed getting information from clinical records for children followed at the Immunodeficiency Paediatric Clinic, based on ELISA, PCR and/or viral load. Lost of follow up children were invited to return, through their parents or legal representatives. Sample size calculations, based on the ACTG 076 protocol, suggested 312 mother-infant pairs. Data analysis was performed using the software SAS, version 8.0. MIT-HIV rates were calculated to each of four intervention phases, as well as to each epidemiological, clinical variable, and particular interventions (avoidance of breastfeeding, ACTG 076,

multiple therapy, mode of delivery). The difference among categorical variables were tested using chi2 test. Prevalence rates for transmission were calculated to epidemiological, clinical, phases and intervention variables. In 197 valid cases, ageing of the cohort, knowledge on partner's serologic status and risk behaviour and improvement in using multiple therapy were noted. A sharp reduction on MIT, from 32,3% to 2,9% was observed from the 1<sup>st</sup> to the 4<sup>th</sup> intervention phase. The greatest reduction was found after complete ACTG 076 became available. No transmission occurred among women treated with multiple therapy. Adoption of updated clinical guidelines permitted to achieve higher benefits than expected.

# 1. Introdução

---

Cerca de 32 milhões de pessoas estão infectadas pelo HIV. A maior parte vive nos países em desenvolvimento, onde a infecção tornou-se um das principais complicações médicas na gravidez. Cerca de 600.000 crianças são infectadas através da transmissão materno infantil a cada ano. Aproximadamente 2/3 dos adultos e 90% das crianças infectadas pelo HIV encontram-se na África, onde a prevalência da infecção pelo HIV na gestação atinge 30% em algumas regiões (WHO, 1998a; WHO, 1999).

Desde 1980 até o final do ano 2000, foram registrados 203.353 casos de AIDS no Brasil, sendo que 151.298 casos (74,4%) aconteceram em homens e 52.055 (25,6%) em mulheres. Deste total, 92.585 casos ocorreram no estado de São Paulo sendo 22.968 casos em mulheres. (BRASIL, 2000c). Os indicadores epidemiológicos mostram que o padrão de transmissão do HIV mudou ao longo das décadas de 80 e 90. O maior número de casos associados à subcategoria de exposição heterossexual fez-se acompanhar de uma proporção cada vez maior de mulheres (WHO, 1999). Esta mudança é constatada na redução da

razão de sexo, que atingiu 2:1 a partir de 1997, observando-se a razão de 1:1 no grupo etário de 15 a 19 anos (BRASIL, 1999 b). Como cerca de 85% das mulheres infectadas pelo HIV estão em idade reprodutiva, há um potencial importante de transmissão materno infantil (WHO,1998a). Foram notificados à Coordenação Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde (CN-DST/AIDS), desde o 1º caso em 1985 até dezembro do ano 2000, 7.088 casos de AIDS em crianças menores de 13 anos, o que corresponde a 3,5% do total geral de casos notificados (BRASIL, 2000c). Cerca de 80% aconteceu pela via vertical. Este percentual pode ser ainda maior, já que 11% dos casos infantis foram atribuídos à categoria de transmissão ignorada (BRASIL, 1999b).

A TMI do HIV pode ocorrer em 3 fases diferentes: 1. durante a gravidez (ROUZIOUX et al., 1993); 2. no parto, devido às contrações uterinas e ao contato com secreções ou sangue materno (BURGARD et al., 1992) e 3. no puerpério, através da amamentação (VAN DE PERRE et al., 1991; THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1992). Supõe-se que 50% – 70% das transmissões ocorram no período próximo ao parto ou durante o mesmo (De ROSSI et al., 1993; BOYER et al., 1994; NEWELL, 1997; SHEARER et al., 1997).

O diagnóstico da infecção pelo HIV em filho de mãe soropositiva é complexo, já que os anticorpos maternos do tipo IgG podem ser detectados até 18 meses após o parto. A IgG anti-HIV mantida a partir desta idade é considerada indicadora de infecção na criança, e não mais passagem passiva de anticorpos (Ac) maternos pela placenta. Isso torna o diagnóstico por testes

de detecção de Ac muito tardio. Nestas crianças, a avaliação mais precoce pode ser realizada utilizando-se a dosagem da glicoproteína p24, a amplificação do genoma viral através da dosagem da *polymerase chain reaction* (PCR) ou a cultura do vírus. Quando o exame é realizado após 30 dias do nascimento, estas técnicas apresentam sensibilidade maior que 90%. Antes do 1º mês do nascimento, a positividade destes testes depende do momento da TMI. Se foi intra-útero, o vírus será detectado precocemente; se foi intraparto, os testes somente serão positivos posteriormente (BRASIL, 2001).

O Ministério da Saúde recomenda que o diagnóstico da infecção neonatal seja realizado através da PCR com seis semanas, três meses e aos cinco meses de idade. Dois testes positivos ou negativos confirmam ou descartam, respectivamente, a infecção pelo HIV. Caso não se disponha destes exames específicos, o seguimento deverá ser realizado pela detecção de Ac anti HIV (ELISA ou Western Blot), até que a criança complete 18 meses de vida, quando já não deve haver mais Ac maternos circulando no seu sangue. Neste momento, dois testes negativos afastam o diagnóstico da infecção. Caso os testes persistam positivos, confirma-se a infecção (BRASIL, 1998). Mais recentemente, foi proposto um fluxograma utilizando a quantificação da carga viral, visando a detecção da infecção pelo HIV em crianças com idade entre dois meses e dois anos, cujas mães eram infectadas pelo HIV. Duas quantificações do RNA com resultado “indetectável” sugerem que a criança não está infectada, devendo-se, contudo, manter o acompanhamento clínico e realizar sorologia anti-HIV aos dois anos de idade (BRASIL, 2001). Esta

proposta fornece um diagnóstico mais precoce do que aquele baseado no ELISA, e com menor custo que a realização da PCR.

No Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM, da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, observou-se uma soroprevalência da infecção pelo HIV de 0,96% em mulheres que tiveram seus partos realizados entre abril e setembro de 1991 (AMARAL et al., 1996). Neste período, foram colhidas 5.815 amostras anônimas de sangue do cordão umbilical nas cinco principais maternidades de Campinas-SP. A prevalência foi 0,46% para o município e atingiu 1% quando se observaram apenas as duas maternidades universitárias com atendimento dirigido à população de classe social menos favorecida, pelo sistema público de saúde. Prevalência similar foi observada por diversos autores nacionais e pela própria Coordenação Nacional de DST/AIDS em estudo de soroprevalência (SZTAJNBOCK et al., 1999; BRASIL, 2000a; SBALQUEIRO, 2001).

Estudos feitos em vários países mostraram que a taxa de transmissão materno infantil varia de 5 a 35%, sendo que as maiores taxas são as dos países em desenvolvimento (WHO, 1998b). Nos últimos anos, a taxa de TMI vem diminuindo de forma progressiva nos países desenvolvidos, caindo de 14% para 5%, o que se deve ao maior acesso ao tratamento com zidovudina (AZT), além da melhor atenção dispensada ao pré-natal destas mulheres (MATHESON et al., 1995; MAYAUX et al., 1997). Nos Estados Unidos, entre 1993 e 1997, o percentual de mulheres testadas antes do parto aumentou de 70% para 94%; e o percentual das mulheres que receberam o AZT aumentou de 7% para 91%

(LINDGREN, BYERS, THOMAS, 1999). Na França, no ano de 1995, cerca de 87,3% das mulheres foram testadas para o HIV antes ou durante a gestação (VAYSSIÈRE, MAZAUBRUN, BRÉART, 1999).

Em São Paulo, um estudo multicêntrico encontrou taxa de TMI do HIV de 16% em partos realizados até 1993, quando não se preconizava o uso de antiretrovirais para profilaxia da transmissão (TESS et al., 1998). KENJ et al. (1999), em São Paulo, também observaram uma taxa de TMI de 16,3% nos casos em que não se utilizou o AZT, variando de 14,8% em mulheres assintomáticas a 26,6% em mulheres com sinais da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Para NAUD et al. (1998), no grupo em que o protocolo ACTG 076 foi utilizado, a TMI foi 8,9%, variando de 8,6% em mulheres assintomáticas a 10% em mulheres com SIDA estabelecida.

Entre as gestantes que apresentavam níveis de CD4 igual ou maior que 500, sem infecções oportunistas, constatou-se que a gravidez não agravou a evolução da infecção pelo HIV, o vírus não é teratogênico e não interfere no desenvolvimento e no crescimento fetal (BESSINGER et al., 1998; AMARAL et al., 2000; SAADA et al., 2000). Uma série de fatores estão associados a uma maior transmissão de HIV da mãe para o feto. Entre eles, incluem-se a doença avançada da mãe, carga viral plasmática do HIV elevada, aleitamento materno, modo de resolução do parto, prematuridade, vaginose bacteriana, tempo de ruptura das membranas, corioamnionite e baixa contagem do CD4 na gravidez (DICKOVER et al., 1996; THE EUROPEAN COLABORATIVE STUDY, 1992; LANDESMAN et al., 1996; NEWELL, 1997; ROYCE et al., 1998; TESS et al., 1998;

ITALIAN COLLABORATIVE STUDY, 1999; VAN DIKE et al., 1999; O'DONOVAN et al., 2000).

Nos primeiros anos da década de 90, em gestantes sem indicação clínica de terapia antiretroviral (ARV), um estudo multicêntrico (ACTG 076) com 477 grávidas soropositivas de 59 centros dos Estados Unidos e da França, observou uma taxa de transmissão vertical de 25,5% entre os neonatos das mulheres que utilizaram placebo e 8,3% para os filhos de mulheres que usaram AZT a partir de 14 semanas de gestação, no período intra-parto e por 42 dias no recém-nascido (RN). Mostrou uma redução de cerca de dois terços na taxa de TMI. Esta foi a base para a recomendação de uso do AZT durante a gestação em todo o mundo (CONNOR et al., 1994). Estudos seguintes repetiram o resultado do protocolo ACTG 076 e mostraram redução na taxa de TMI com o uso do AZT, mesmo em esquemas diferentes (FISCUS et al., 1998; SPERLING et al., 1998; THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1998; NAUD et al., 1998; WADE et al., 1998; DABIS et al., 1999; SHAFFER et al., 1999; WIKTOR et al., 1999; QUIAN et al., 1999; RAKUSAN et al., 1999; MARCZYNSKA & SZCZEPANSKA-PUTZ, 2000).

Na tentativa de diminuir os custos com o AZT, que chegou a US\$ 800 por paciente no ACTG 076, um estudo na Tailândia avaliou 391 neonatos de mulheres soropositivas, comparando AZT e placebo utilizados somente após a 36ª semana de gestação e durante o trabalho de parto. Observaram taxa de transmissão materno infantil de 9,2% e 18,6% respectivamente, representando uma queda de 51% com o uso do AZT periparto exclusivo, neste com um custo

de tratamento em torno de US\$ 50 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1998a). Estudos com a nevirapina, numa dose de 200mg em dose única durante o trabalho de parto para a mãe e uma dose de 2mg/kg para o recém nascido até 72 horas de vida, comparado ao uso ou não de AZT nestes mesmos períodos, encontraram redução significativa na taxa de transmissão vertical do HIV (MIROCHNICK et al., 1998; GUAY et al., 1999; MUSOKE et al., 1999). Embora a experiência seja menos numerosa, os relatos de transmissão materno infantil do HIV, quando se utilizam esquemas com ARV potentes, com ou sem drogas inibidoras da protease (IP), têm encontrado taxas de 0% a 2% de TMI (LORENZI et al., 1998; FORBES, MONEY BURDGE, 1999; HAKIN & ZLATKES, 1999; McGOWAN et al., 1999).

Enquanto alguns estudos mostraram diminuição das taxas de prematuridade e de baixo peso em recém-nascidos de mulheres que usaram monoterapia profilática com o AZT (THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1998), outros mostraram um aumento do parto prematuro em mulheres tratadas com dois ou mais antiretrovirais (LORENZI et al., 1998) . Taxa mais elevada (40%) foi observada quando, na terapia combinada, esteve presente um inibidor de protease (IP) e quando o início da medicação ocorreu antes e se manteve durante a gravidez ou ocorreu no 1º trimestre (THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 2000).

No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza o AZT em comprimidos para tratamento de adultos infectados pelo HIV e na forma de xarope para crianças desde 1994. No final de 1996, passou a disponibilizar AZT em

ampolas, para uso endovenoso, possibilitando a utilização do esquema profilático proposto pelo ACTG 076 nos serviços públicos (BRASIL, 2000b). Posteriormente, passou a recomendar a realização da sorologia na rotina do pré-natal. Mais recentemente, tem implementado o uso do teste rápido para o diagnóstico da infecção pelo HIV nas mulheres que chegam em trabalho de parto sem terem feito o acompanhamento pré-natal, com a indicação da profilaxia da transmissão vertical com AZT nos casos positivos, contraindicando a amamentação até confirmação sorológica (BRASIL, 1999a). Por outro lado, desde 1997 há o Consenso Terapêutico que recomenda o uso de terapia ARV múltipla para qualquer adulto, se sintomático ou com CD4 baixo e/ou carga viral elevada. O uso de AZT isolado na gestação ficou, então, reservado para gestantes sem indicação clínica ou laboratorial de terapia múltipla, enquanto as outras deveriam utilizar as terapias recomendadas no consenso (BRASIL, 1999a).

Além do uso de antiretrovirais, outra intervenção proposta é a realização do parto por cesárea eletiva que, independente do uso de AZT, reduz o risco de transmissão do vírus aos conceptos (DUNN, NEWELL, MAYAUX, 1994; BURNS et al., 1998; THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1996; VAN DYKE et al., 1999; THE EUROPEAN MODE OF DELIVERY COLLABORATION, 1999; THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 1999). LUTZ-FRIEDRICH, estudando 80 gestantes em 1998, mostrou redução na transmissão vertical para 2,5% quando se utilizou cesariana eletiva associada ao AZT. A transmissão foi 7% nas mulheres que tiveram parto

vaginal e usaram AZT e 10,8% nas mulheres que tiveram parto cesárea eletivo sem uso do AZT. Na França, mulheres que receberam tratamento com ARV e cujo parto ocorreu por via cesariana eletiva, tiveram taxa de transmissão vertical menor que 1% (MANDELBROT et al., 1998). Alguns estudos, diferenciando ou não cesárea eletiva daquela realizada após o início do trabalho de parto ou por urgência obstétrica, mostraram que mulheres HIV positivas apresentam maiores taxas de complicações pós-cesárea quando comparadas a mulheres não infectadas (AMARAL et al., 1995; SEMPRINE et al., 1995; BULTERYYS et al., 1996; CIRARU-VIGNERON et al., 1999; REINDELL et al., 1999). Contudo, há estudos que não mostram diferença na taxa de infecção entre mulheres HIV positivas quando o parto se deu por via vaginal ou via cesárea (THE EUROPEAN MODE OF DELIVERY COLLABORATION, 1999).

No Brasil, cerca de 13 mil mulheres gestantes encontram-se infectadas pelo HIV, considerando apenas as idades de 15 a 45 anos (BRASIL, 1999b). Estimativas mostram que cerca de 696.855 mulheres deram à luz no Estado de São Paulo no ano 2000. Segundo estudo da Coordenação Nacional de DST e AIDS, 4.612 dessas gestantes estavam infectadas pelo HIV e, caso nenhuma intervenção fosse tomada, essa situação poderia representar cerca de 1.153 crianças infectadas pela transmissão materno infantil (BRASIL, 2000b). Se por um lado, o panorama epidemiológico atual indica a expansão da epidemia nesta direção, por outro, o sistema público de saúde disponibiliza e os serviços podem lançar mão das intervenções mais efetivas disponíveis na literatura para reduzir a TMI.

O CAISM/UNICAMP passou a oferecer acompanhamento pré-natal para mulheres infectadas pelo HIV em 1988. Desde o início, as condutas vêm sofrendo alterações, seguindo tendências internacionais embasadas em estudos científicos que observaram diminuição da taxa de transmissão materno infantil após a introdução de intervenções como a suspensão do aleitamento materno, a utilização de ARV e a cesárea eletiva. Pudemos observar quatro fases distintas deste acompanhamento: 1ª fase: 1990 a 1994, período em que não ocorria uso de ARV para a profilaxia da transmissão vertical, apenas a contra indicação ao aleitamento materno; 2ª fase: 1995 e 1996, período de início do uso de AZT durante a gestação e no recém nascido; 3ª fase: 1997 e 1998: período da utilização do AZT durante a gestação, trabalho de parto/parto e no recém-nascido; e 4ª fase: 1999 e 2000: quando ocorreu a introdução do uso de ARV em esquema duplo e/ou triplo, associado a parto via cesárea eletiva.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo geral

Comparar o efeito das intervenções implantadas sobre as taxas de TMI em gestantes infectadas pelo HIV com parto no CAISM/UNICAMP entre os anos de 1990 a 2000.

### 2.2. Objetivos específicos

1. Descrever o perfil epidemiológico e clínico da coorte de mulheres infectadas por HIV que tiveram parto no CAISM de 1990 a 2000.
2. Descrever a evolução das taxas de TMI do HIV em conceptos de mulheres soropositivas com parto no CAISM/UNICAMP de 1990 a 2000, segundo as fases terapêuticas.
3. Descrever as taxas de prematuridade e baixo peso dos recém nascidos, segundo as fases terapêuticas, em filhos de mulheres soropositivas com parto no CAISM/UNICAMP de 1990 a 2000.

4. Analisar o efeito da via de parto e das diferentes intervenções terapêuticas na transmissão materno-infantil do HIV.

# 3. Sujeitos e Métodos

---

## 3.1. Desenho do Estudo

Estudo observacional, de coorte retrospectivo, constituído por diferentes coortes acompanhadas ao longo do tempo para ver o efeito das intervenções. Neste sentido, assemelha-se a um estudo operacional, onde a intervenção é implementada não com objetivo de estudo, mas como rotina do serviço, e os resultados são comparados antes e depois, à semelhança de um ensaio clínico (ROTHMAN & GREENLAND, 1998).

## 3.2. Tamanho da Amostra

Originalmente, o tamanho da amostra para se chegar aos objetivos propostos foi calculado tendo como base o estudo realizado por CONNOR et al. (1994), que observaram uma taxa de transmissão vertical de 26% em mulheres gestantes soropositivas que não utilizaram o AZT no período gestacional, trabalho de parto e parto, sendo que a taxa foi de 8% em mulheres gestantes

soropositivas que utilizaram o AZT durante estes períodos (ACTG 076 completo). Fixando a probabilidade de erro tipo I ( $\alpha$ ) em 5% e de erro tipo II em 20%, foi calculado um tamanho amostral de 78 gestantes para cada fase do estudo, com um total de 312 mulheres (FLEISS, 1981).

Como se trata de um estudo de avaliação da implantação das intervenções para redução da TMI em um serviço, o número de casos foi limitado ao número de mulheres portadoras do HIV atendidas durante o período e que foram incluídas no estudo.

### **3.3. Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos**

#### **3.3.1. Critérios de Inclusão**

Mulheres com infecção pelo HIV com diagnóstico antes da gestação, durante a gestação ou no momento do parto, que tiveram parto no CAISM/UNICAMP, durante o período do estudo (1990-2000).

#### **3.3.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídos da análise de transmissão vertical os casos em que a gravidez evoluiu para o abortamento, óbito fetal ou quando o parto se realizou em outro serviço, mesmo que a paciente tenha realizado acompanhamento pré-natal no CAISM/UNICAMP.

### **3.4. Definição das variáveis**

#### **3.4.1. Dependente:**

Transmissão materno infantil (infecção congênita) do HIV - Caracterizada por: a) Teste ELISA e/ou teste confirmatório (Western Blot ou Imunofluorescência) para HIV reagentes em sangue de lactente após 18 meses de vida, quando nascido de mãe soropositiva; b) presença de PCR positiva em duas amostras de sangue nos primeiros 6 meses de vida; c) contagem da carga viral (CV) superior ao limite indetectável em duas amostras com intervalos de dois meses em crianças entre dois meses e dois anos ou, ainda, d) diagnóstico clínico de imunodeficiência adquirida segundo definição de casos para menores de 13 anos – Anexo 3 (BRASIL, 2001).

#### **3.4.2. Independente:**

Fases da intervenção: definida pelo período de ocorrência do parto, categorizada segundo as intervenções disponíveis.

- 1ª fase: 1990 a 1994, sem uso de ARV, contra-indicado aleitamento materno;
- 2ª fase: 1995 a 1996, com disponibilidade de AZT na gestação e neonatal;
- 3ª fase: 1997 a 1998, com disponibilidade de AZT na gestação, parto e neonatal;
- 4ª fase: 1999 a 2000, com disponibilidade de terapia ARV dupla ou tripla e cesárea eletiva.

### 3.4.3. Variáveis clínicas e obstétricas de controle:

- Tipo de parto: tipo do parto na resolução da gravidez: normal (com ou sem episiotomia), cesárea eletiva, cesárea após início do trabalho de parto ou uso do fórcepe.
- Uso de terapia antiretroviral prévia à gestação: uso de ARV antes da gravidez: sim ou não.
- Uso de terapia antiretroviral pré-natal: categorizada em: ausência do uso de ARV, uso de AZT isolado, uso de terapia ARV múltipla (incluindo ou não um inibidor de protease - IP).
- Uso de AZT intra-parto: presença ou ausência do uso de AZT endovenoso intra-parto, independente da terapia na gestação. Sim, não ou ignorado.
- Uso de AZT neonatal: presença ou ausência de uso de AZT xarope para o recém-nascido, independente do uso do AZT pela mãe no pré-natal e/ou durante o trabalho de parto/parto . Sim, não ou ignorado.
- Terapia ARV na gestação: uso de terapia na gestação, parto e pelo RN, categorizada em ausente, ACTG 076 incompleto, ACTG 076 completo, terapia múltipla com ACTG 076.

Prematuridade: idade do recém nascido menor que 37 semanas .  
Calculada pelo Índice de Capurro.

- Aleitamento: se a mulher amamentou o recém-nascido, qualquer período de tempo. Sim, não ou ignorado.
- Tempo de aleitamento: tempo, em dias, em que ocorreu o aleitamento materno, segundo informação da história pediátrica de seguimento.
- Início do pré-natal: idade gestacional, em semanas, do início do pré-natal.

- Número de consultas no pré-natal: número de consultas realizadas durante o pré-natal, segundo ficha obstétrica, considerando-se 00 se não realizou.
- Ganho de peso total na gravidez: total, de peso, em quilos, ganho pela mulher durante a gravidez.
- Carga viral na 1ª metade da gestação: valor da carga viral realizada pela mulher até a 20ª semana de gestação. Em número de cópias/ml ou ignorada.
- CD4 na 1ª metade da gestação: valor do CD4 realizado pela mulher até a 20ª semana de gestação. Em células/mm<sup>3</sup> ou ignorada.
- Carga viral na 2ª metade da gestação: valor da carga viral realizada pela mulher após a 20ª semana de gestação. Em número de cópias/ml ou ignorada.
- CD4 na 2ª metade da gestação: valor do CD4 realizada pela mulher após a 20ª semana de gestação. Em células/mm<sup>3</sup> ou ignorada.
- Tempo de ruptura das membranas prévia ao parto: tempo, em horas, da ruptura de membranas antes do parto.
- Peso do recém-nascido: peso ao nascimento do recém-nascido em gramas.

#### **3.4.4. Variáveis de controle epidemiológicas:**

- Idade da gestante: idade da mulher em anos completos.
- Escolaridade: último ano freqüentado na escola pela mulher.
- Paridade: número de filhos nascidos.

- Nº de gestações: número de gestações incluindo a gestação-índice.
- Método anticoncepcional prévio (MAC): se a mulher utilizava ou não algum MAC antes de engravidar, segundo anotações no prontuário.
- Gestação planejada: se a gravidez foi planejada ou não, segundo registro no prontuário.
- Forma de aquisição do HIV pela mulher: 1.Parceiro HIV positivo 2. Parceiro de risco não testado, incluindo presidiário, usuário de drogas, bissexual; múltiplas parceiras. 3.Usuária de drogas; 4. Hemotransfundida nos últimos 15 anos; 5.Múltiplos parceiros.
- Anemia no 3º trimestre da gravidez: Presença da taxa de Hemoglobina < 10g% durante o 3º trimestre da gravidez.

### **3.5. Coleta de Dados**

A lista de mulheres portadoras do HIV foi obtida através do livro de registro de casos de mulheres soropositivas do PNE – Pré-Natal Especializado, assim como do livro de ocorrências do Centro Obstétrico do CAISM/UNICAMP. Após listar nomes e os números de registro hospitalar respectivos, procedeu-se ao levantamento das fichas obstétricas e prontuários clínicos do CAISM e HC. Três pessoas (o autor, uma enfermeira e uma graduanda do 5º ano de Medicina) realizaram a coleta dos dados em ficha específica – Anexo 1.

Como os recém-nascidos não têm prontuário clínico aberto nos primeiros dias de vida, exceto nos casos de intercorrência grave neonatal, nem seus nomes são registrados no prontuário da mãe, foi necessária uma busca para

identificar seus nomes, o que ocorreu 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 HC; 4. Registro da criança como caso de TMI no Serviço de Vigilância Epidemiológica do HC; 5. Contato com mães que fazem acompanhamento ginecológico no Ambulatório de Infecções Genitais II; 6. Contato com as mães que fazem acompanhamento da infecção pelo HIV no AMDA – Ambulatório Municipal de DST/AIDS; 7. Contato com o Centro de Saúde mais próximo do endereço mais recente disponível; 8. Contato por carta pelo endereço mais recente disponível. Ainda assim, algumas crianças não foram identificadas. Algumas outras abandonaram o seguimento.

Na tentativa de resgatar os casos pediátricos não registrados no Ambulatório de Imunopediatria, tentou-se contato por aerograma ou telefone com os pais ou responsáveis. De 20 aerogramas enviados, houve retorno de apenas seis ligações e duas mulheres compareceram ao CAISM/UNICAMP. Doze aerogramas retornaram sem encontrar o destinatário e estes casos foram considerados perdidos. Foi possível, portanto, confirmar a ausência de TMI em oito crianças tidas inicialmente como perdidas.

### **3.5.1. Procedimentos**

Os prontuários clínicos maternos foram revisados para a obtenção de dados de intervenções realizadas na gestação e parto. Foram revisados os prontuários das crianças correspondentes em acompanhamento no Ambulatório

de Imunodeficiência Pediátrica, para obtenção do diagnóstico pediátrico relativo à infecção. Como se trata de estudo retrospectivo, apenas às crianças não identificadas nos registros atuais ou anteriores do Ambulatório de Imunopediatria foi proposto acompanhamento, através de seus pais ou responsáveis, quando contactados por telefone e/ou aerogramas. As mesmas foram convidadas, através dos pais ou responsáveis, para o acompanhamento imunopediátrico necessário para afastar ou confirmar infecção congênita, através de exame clínico e exames laboratoriais, recebendo orientação e/ou tratamento pertinentes – Consentimento Informado – Anexo 2. Em oito dos 20 casos contactados, a criança já apresentava diagnóstico negativo para infecção pelo HIV realizado no próprio Ambulatório de Imunopediatria do HC ou em outro serviço.

### **3.6. Processamento e Análise dos Dados**

#### **3.6.1. 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 somente com um número. O programa utilizado foi o SPSS - Data Entry (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 7.5 (NORUSIS, 1995). A digitação foi dupla e a consistência lógica foi realizada antes da análise dos dados.

### **3.6.2. Análise estatística**

Inicialmente foi feita uma análise descritiva inicial das características sócio- demográficas, acompanhamento pré natal, uso de ARV e características do parto, através de distribuição percentual ou médias, conforme indicado, comparativamente entre os grupos das diferentes fases terapêuticas. Em seguida, observamos a taxa de TMI do HIV nas diferentes fases do estudo. Também comparamos as taxas de TMI e prematuridade nas diferentes fases. Em seguida, foi analisado o efeito específico das diferentes intervenções através de razões de risco. Análise multivariada para as intervenções foi realizada através do modelo de Breslow Cox (COX, 1972; BRESLOW, 1974). As possíveis associações entre variáveis foram testadas através do Teste de Qui Quadrado com correção de Yates, ANOVA (SCHEFFE, 1999) ou pelo Teste de Fisher quando apropriado (ARMITAGE, 1994). O programa utilizado na análise foi o SAS versão 8.0.

### **3.7. Aspectos Éticos**

A confidencialidade da fonte das informações colhidas dos registros das mulheres soropositivas e dos seus recém-nascidos foi garantida pela criação de um número seqüencial de registro na pesquisa que foi utilizado para a identificação do caso nos arquivos de uso do pesquisador. Cada par mãe-criança foi identificado com um único número.

Aqueles pacientes que não realizaram acompanhamento no Ambulatório de Imunologia do HC/UNICAMP ou abandonaram o acompanhamento e foram depois localizados, foram orientados e convidados a retornar ao acompanhamento e participar da pesquisa, através de seus pais ou responsáveis, recebendo todas as informações pertinentes.

Esta pesquisa foi previamente submetida à aprovação pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM e CEP-FCM-UNICAMP. Somente após a aprovação deu-se o início da coleta de dados (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996).

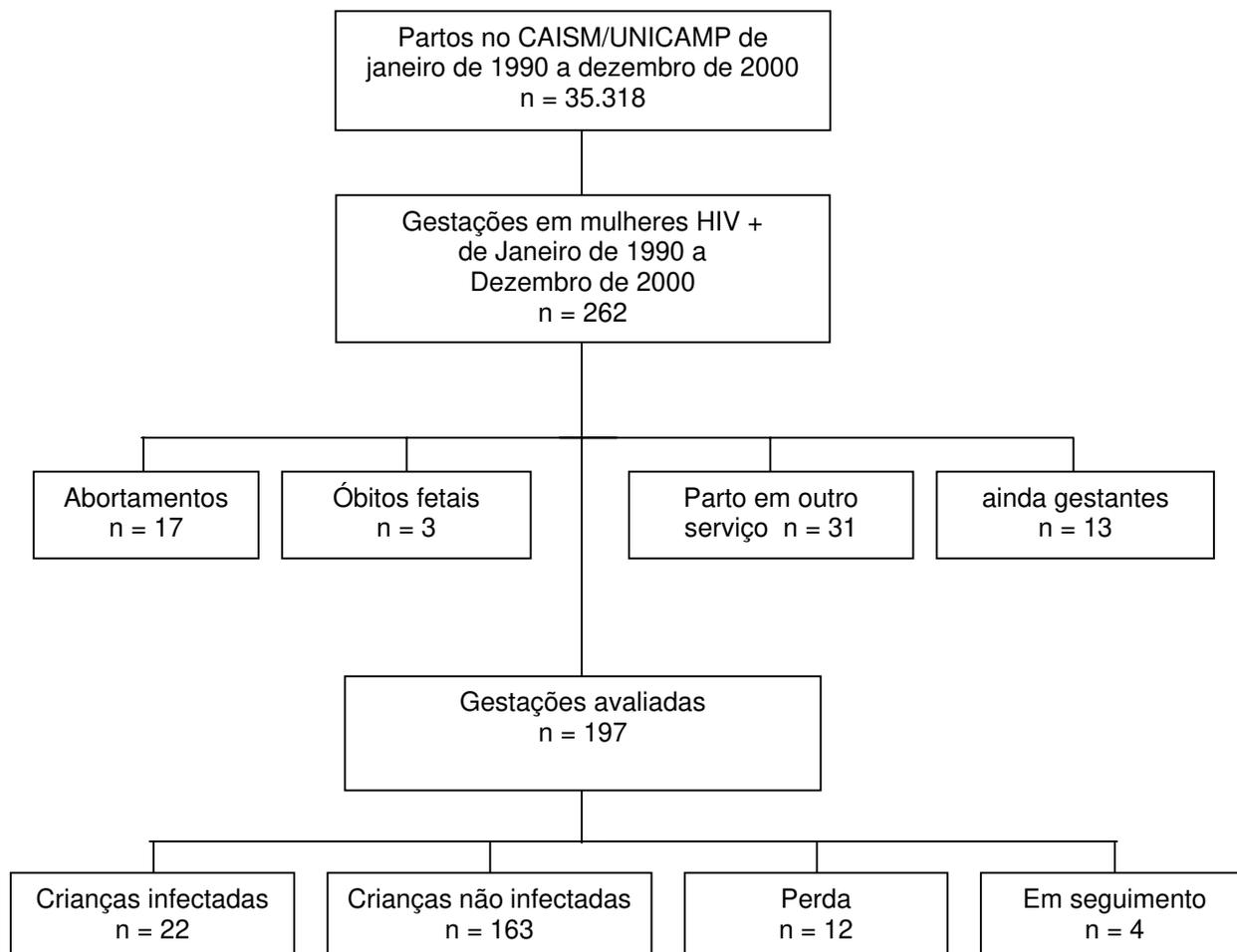
## 4. Resultados

---

De janeiro de 1990 a dezembro do ano 2000, foram realizados 35.318 partos no CAISM/UNICAMP, sendo identificadas 262 gestações de mulheres infectadas pelo HIV (0,74%). Destas, 197 gestações com 201 RN (quatro gemelares) entraram no estudo. Foram excluídas 65 gestações: 18 evoluíram para abortamento, três óbitos fetais, 31 casos onde o parto aconteceu em outros serviços e 13 mulheres não tinham dado a luz até o dia 31 de dezembro do ano 2000. As 197 gestações incluídas no estudo ocorreram em 184 mulheres portadoras do HIV; nove mulheres tiveram duas e duas mulheres tiveram três gestações.

Vinte e duas crianças foram consideradas infectadas pelo HIV e 163 tiveram o diagnóstico afastado durante seu acompanhamento. Em 12 casos perdeu-se o seguimento do recém-nascido e quatro casos nascidos no final do ano 2000 foram considerados ainda em acompanhamento, visto que estas crianças não apresentavam nenhuma sorologia para HIV, PCR e/ou dosagem da CV até o término da coleta de dados. Dos quatro pares de gemelares, duas

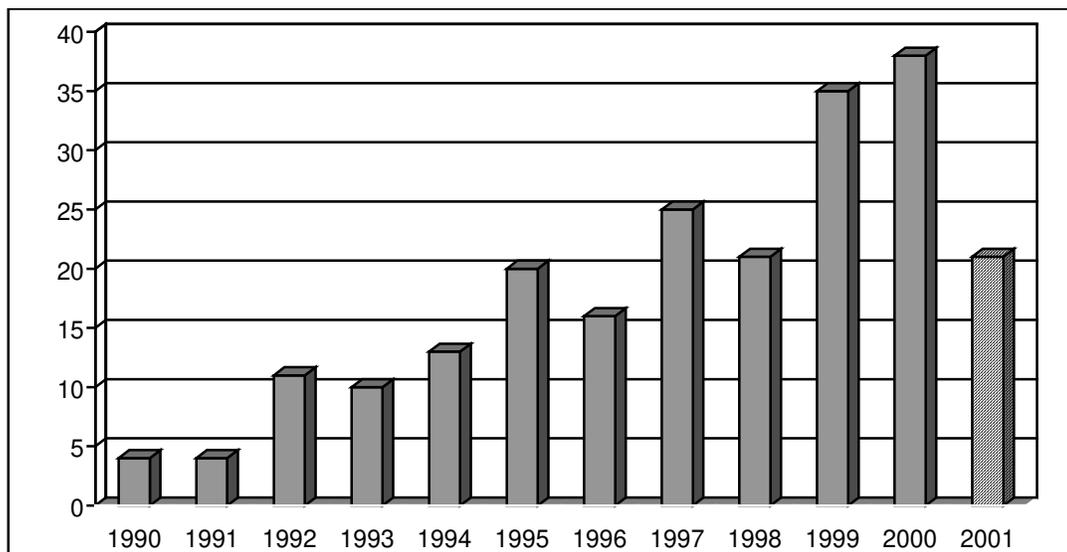
crianças que nasceram na 1ª fase do estudo perderam o seguimento e os outros três pares foram considerados negativos - Figura 1.



**Figura 1.** Evolução das gestações em mulheres infectadas por HIV atendidas no CAISM/UNICAMP no período de 1990 a 2000

A figura 2 mostra a distribuição dos partos de mulheres HIV positivas realizados no CAISM/UNICAMP, por ano.

## PARTO DE MULHERES INFECTADAS POR HIV NO CAISM POR ANO



**Figura 2.** Distribuição dos partos de mulheres HIV positivas realizados no CAISM/UNICAMP, por ano

A idade média das mulheres foi 25,2 anos, passando de 23,7 anos na 1ª fase de intervenção para 26,8 anos na 4ª fase (Tabela 1).

**TABELA 1**

**Idade média das gestantes infectadas por HIV nas diversas fases de intervenção**

Fase	N	Idade ( em anos )			
		média	Desvio-padrão	mínimo	máximo
1ª fase	41	23,7	5,16	14	36
2ª fase	37	23,5	3,86	15	31
3ª fase	46	25,5	5,53	16	39
4ª fase	73	26,8	5,83	14	40

\* ANOVA comparando as médias de idade entre as fases,  $p < 0,01$

A maioria das gestantes estudadas tinha escolaridade além da 4ª série do 1º grau, era de cor branca e tinha até dois partos prévios. A escolaridade média das mulheres diminuiu (Tabela 2).

**TABELA 2**

**Características sócio demográficas das mulheres infectadas pelo HIV com partos nas diferentes fases de intervenção**

Características Epidemiológicas	1ª Fase		2ª Fase		3ª Fase		4ª Fase		p valor
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Idade									0,02(#)
< 20	10	24,4	4	10,8	6	13,0	9	12,3	
20 a 29	25	61,0	31	83,8	28	60,9	41	56,2	
≥ 30	6	14,6	2	5,4	12	26,1	23	31,5	
Escolaridade									0,93( * )
até 4ª série / 1º grau	5	16,1	7	21,2	9	20,5	16	21,9	
após 4ª série/1º grau	26	83,9	26	78,8	35	79,5	57	78,1	
<i>Ignorado</i>	10		4		2		0		
Cor									0,78(#)
Branca	18	66,7	26	74,3	28	68,3	47	64,4	
não branca	9	33,3	9	25,7	13	31,7	26	35,6	
<i>Ignorado</i>	14		2		5		0		
Gestação									0,76( * )
1-2	21	51,2	21	56,8	20	43,5	34	46,6	
3-4	12	29,3	10	27,0	12	26,1	25	34,2	
5+	8	19,5	6	16,2	14	30,4	14	19,2	
Paridade									0,36(#)
0-2	31	75,6	33	89,2	33	71,7	52	71,2	
3-4	7	17,1	4	10,8	11	23,9	18	24,7	
5+	3	7,3	0	0,0	2	4,4	3	4,1	
Total	41		37		46		73		

(\*) ajustado pela idade cronológica

(#) Teste exato de Fisher

A maioria das mulheres não foi usuária de drogas. Aumentou o percentual, ao longo das fases, de mulheres conhecedoras do comportamento de risco do

parceiro e de sua condição sorológica. Houve um aumento significativo, ao longo da década, do percentual de mulheres que já tinham usado antes de engravidar ou estavam usando algum método anticoncepcional no momento da gravidez. Na 4ª fase, 23,5% das mulheres planejaram a gestação e este foi um percentual que mostrou aumento significativo nas quatro fases (Tabela 3).

**TABELA 3**  
**Características epidemiológicas das mulheres infectadas pelo HIV com partos nas diferentes fases de intervenção**

Características Epidemiológicas	1ª Fase		2ª Fase		3ª Fase		4ª Fase		p valor
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>Usuária de droga</i>									0,16( *)
Sim	12	37,5	9	36,0	15	44,1	15	22,1	
Não	20	62,5	16	64,0	19	55,9	53	77,9	
Ignorado	9		12		12		5		
<i>Parceiro HIV +</i>									<0,01 ( *)
Sim	16	50,0	18	72,0	11	32,4	43	63,2	
Não	16	50,0	7	28,0	23	67,6	25	36,8	
Ignorado	9		12		12		5		
<i>Parceiro com risco conhecido</i>									<0,01 ( *)
Sim	13	40,6	10	40,0	19	55,9	54	79,4	
Não	19	59,4	15	60,0	15	44,1	14	50,6	
Ignorado	9		12		12		5		
<i>Gestação planejada</i>									0,05 ( *)
Sim	1	5,9	2	6,5	4	9,3	16	23,5	
Não	16	94,1	29	93,5	39	90,7	52	76,5	
Ignorado	24		6		3		5		
<i>Uso de MAC</i>									<0,01(#)
Sim	13	36,1	5	14,3	22	47,8	41	57,8	
Não	23	63,9	30	85,7	24	52,2	30	42,2	
Ignorado	5		2		0		2		
Total	41		37		46		73		

(\*) ajustado pela idade cronológica

(#) Teste exato de Fisher

Entre as 197 gestações, houve um aumento na proporção de casos que realizaram pelo menos uma consulta pré natal e na precocidade do seu início ao longo da década (Tabela 3). O AZT foi utilizado de forma isolada na gestação por 86 mulheres (43,65%) e 7 mulheres já utilizavam o AZT isolado antes de engravidar, na 3ª fase. Houve um nítido aumento na proporção de mulheres que utilizaram a associação de antiretrovirais (ARV) na gestação, alcançando 46,6% da amostra na 4ª fase (Tabela 4).

**TABELA 4**

**Características do acompanhamento pré-natal e clínico das mulheres infectadas pelo HIV com partos nas diferentes fases de intervenção**

Características Pré-Natal (PN)	1ª Fase		2ª Fase		3ª Fase		4ª Fase		p valor (*)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>Realizou PN</i>									
Sim	32	78,0	30	81,1	40	87,0	72	98,6	< 0,01
Não	9	22,0	7	18,9	6	13,0	1	1,4	
<i>Início PNE (sem.)</i>									
< 16	3	10,3	6	20,7	11	28,2	23	32,4	0,22
16 a 27	16	55,2	12	41,4	20	51,3	28	39,4	
> 27	10	34,5	11	37,9	8	20,5	20	28,2	
Ignorado	12		8		7		2		
<i>Peso ganho (kg)</i>									
< 10	18	64,3	14	51,9	21	53,8	40	59,7	0,75
≥ 10	10	35,7	13	48,1	18	46,2	27	40,3	
Ignorado	13		10		7		6		
<i>Início do uso isolado do AZT</i>									
< 14	0	0,0	2	11,1	7	24,2	6	16,2	0,20
14 a 24	0	0,0	4	22,2	11	37,9	20	54,1	
25 a 34	0	0,0	9	50,0	9	31,0	9	24,3	
> 34	0	0,0	3	16,7	2	6,9	2	5,4	
Ignorado	0		0		1		1		
<i>Uso ARV múltiplo</i>									
Sim	0	0,0	1	2,7	9	19,6	34	46,6	<0,01
Não	41	100,0	36	97,3	37	80,4	39	53,4	
<i>Total</i>	<i>41</i>		<i>37</i>		<i>46</i>		<i>73</i>		

(\*) Teste exato de Fisher

As associações mais freqüentes de ARV foram entre dois inibidores da transcriptase reversa análogos ao nucleosídeo (ITRAN), em 24 casos (59,1%), sendo AZT+DDI em 16 casos e AZT+3TC em 9 casos. O uso da Nevirapina (NVP) associada ao AZT + 3TC ocorreu em 3 casos. A associação entre dois ou mais ITRAN com uma droga inibidora da protease (IP) ocorreu em 14 casos (31,8%), sendo a associação mais comum o uso do AZT+3TC+NFV (42,08%) – Tabela 5.

**TABELA 5**

**Associações de drogas anti-retrovirais utilizadas durante a gestação**

	n	%
AZT + DDI	16	36,4
AZT + 3TC	9	20,4
AZT + 3TC + NFV	6	13,6
AZT + 3TC + IND	5	11,4
AZT + 3TC + NVP	3	6,8
Outros	5	11,4

Do total dos casos, 18 (9,14%) mulheres evoluíram com anemia, apresentando hemoglobina no 3º trimestre menor que 10g%. O maior número de casos de anemia foi observado na 2ª fase, caindo ao longo da década. Apenas 39 mulheres (19,80%) realizaram contagem de linfócitos CD4 na 1ª metade (até 20 semanas) e 69 (35,03%) na segunda metade da gravidez. A 4ª fase foi a que apresentou a realização de maior número de mulheres com contagem do CD4. Nesta fase, 13 mulheres realizaram o CD4 inicial e final. Um total de 14 mulheres realizaram a quantificação da carga viral (CV) na 1ª metade da gravidez e 32

(16,24%) realizaram na 2ª metade. Apenas seis mulheres realizaram CV inicial e final. Em nenhum dos casos em que se confirmou a TMI, havia dosagem de linfócitos CD4 ou CV inicial e final. A 4ª fase foi aquela com maior número de dosagens de CV, com cinco mulheres dispondo de resultados de CV inicial e final (Tabela 6).

**TABELA 6**

**Resultados laboratoriais para acompanhamento do HIV em mulheres com parto no CAISM/UNICAMP, segundo fases de intervenção**

Características Laboratoriais	1ª Fase		2ª Fase		3ª Fase		4ª Fase		p valor (*)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>1ª Carga Viral</i>									< 0,01
Sim	0	0	0	0	2	4,3	12	16,4	
Não	43	100,0	37	100,0	44	95,7	61	83,6	
<i>2ª Carga Viral</i>									< 0,01
Sim	0	0	0	0	5	10,9	27	37,0	
Não	43	100,0	37	100,0	41	89,1	46	63,0	
<i>CV inicial e final</i>									0,16
Sim	0	0	0	0	1	2,2	5	6,8	
Não	41	100,0	37	100,0	45	97,8	68	93,2	
<i>1º CD4</i>									< 0,01
Sim	3	7,3	2	5,4	11	23,9	23	31,5	
Não	38	92,7	35	94,6	35	76,1	50	68,5	
<i>2º CD4</i>									< 0,01
Sim	6	14,6	6	16,2	17	37,0	40	54,8	
Não	35	85,4	31	83,8	29	63,0	33	45,2	
<i>CD4 inicial e final</i>									< 0,01
Sim	0	0	0	0	4	8,7	13	17,8	
Não	41	100,0	37	100,0	42	91,3	60	82,2	
<i>Hemoglobina final</i>									0,32
< 10	2	8,7	6	20,0	5	13,9	5	7,7	
≥ 10	21	91,3	24	80,0	31	86,1	60	92,3	
<i>ignorado</i>	18		7		10		8		
Total	41		37		46		73		

(\*) Teste exato de Fisher

Os 197 partos ocorridos foram distribuídos de acordo com as fases do estudo da seguinte forma: 41 (20,8%) partos na 1ª fase (1990-1993), 37 (18,8%) na 2ª (1994-1996), 46 (23,3%) partos na 3ª (1997-1998) e 73 (37,1%) partos na 4ª fase (1999-2000).

Em 83,2% dos casos (n=164), não houve ruptura das membranas ou ela ocorreu até quatro horas antes do parto. Em 13,7% dos casos a ruptura das membranas ocorreu com mais que 4 horas antes do parto e em dois casos a gestante tinha história sugestiva de ruptura das membranas com um intervalo igual ou superior a 72 horas. A 3ª fase foi a que teve um maior número de casos em que a ruptura das membranas se deu mais que quatro horas antes do parto. Dos 197 partos, 85 foram vaginais (69 normais e 16 fórcepe) e 112 partos cesárea, das quais 66 foram eletivas e 46 após iniciadas as contrações de trabalho de parto. A episiotomia foi realizada em 42 casos dos partos por via vaginal, a maioria (n=19) na 1ª fase. Dos 197 partos, em 125 (63,5%) foi utilizado o AZT endovenoso intraparto, conforme recomendado pelo protocolo ACTG 076, sendo 43 casos da 3ª fase e 72 da 4ª fase. Dez mulheres utilizaram o AZT intraparto já no final da 2ª fase. Das 112 cesarianas, 20 ocorreram na 3ª e 62 na 4ª fase, onde 45 foram eletivas. (Tabela 7).

**TABELA 7**  
**Características dos partos das mulheres infectadas pelo HIV nas diferentes fases de intervenção**

Características Parto	1ª Fase		2ª Fase		3ª Fase		4ª Fase		p valor (*)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ruptura membranas									0,39
≤ 4	34	89,5	31	86,1	34	77,3	65	89,1	
> 4	4	10,5	5	13,9	10	22,7	8	10,9	
Ignorado	3		1		2		0		
Tipo de parto									<0,01
NI com episiotomia	19	46,4	6	16,3	15	32,6	2	2,8	
NI sem episiotomia	5	12,2	7	18,9	9	19,6	6	8,2	
Fórcipe	3	7,3	8	21,6	2	4,4	3	4,1	
Cesariana eletiva	6	14,6	5	13,5	10	21,7	45	61,6	
Cesariana em TP	8	19,5	11	29,7	10	21,7	17	23,3	
AZT no parto									<0,01
Sim	0	0,0	10	27,0	43	93,5	72	98,6	
Não	41	100,0	27	73,0	3	6,5	1	1,4	

(\*) Teste exato de Fisher

Um total de 15,7% (n=31) das crianças apresentaram Capurro inferior a 37 semanas e 21,3% (42) dos recém-nascidos apresentaram peso ao nascimento inferior a 2.500 gramas. A fase com a maior número de casos de prematuridade foi a 4ª com um total de 14 casos (Tabela 8). Entre estes, em cinco casos a gestante utilizou terapia com dois ou mais ARV, embora o IP não fizesse parte dos esquemas terapêuticos. Entre os casos confirmados de TMI, observou-se apenas um caso de RN prematuro com a idade gestacional de 32 semanas e peso de

1.200 gramas. Neste caso, a cesariana foi realizada por indicação obstétrica, uma vez que a mulher encontrava-se com bolsa rota há seis horas, em início de trabalho de parto e o feto encontrava-se em apresentação pélvica. Este recém-nascido evoluiu com sepse, vindo a falecer no 8º dia de vida.

**TABELA 8**  
**Características dos RN nascidos de mulheres infectadas pelo HIV nas diferentes fases de intervenção**

Características do Recém-Nascido (RN)	1ª Fase		2ª Fase		3ª Fase		4ª Fase		p valor (*)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>Idade pelo Capurro</i>									0,33
< 37	9	20,9	4	10,8	4	9,1	14	18,7	
≥ 37	34	79,1	33	89,2	40	90,9	61	81,3	
<i>Ignorado</i>	0		0		2		0		
<i>Peso (g)</i>									0,77
< 2,500	11	25,6	6	16,2	9	19,6	16	21,3	
≥ 2,500	32	74,4	31	83,8	37	80,4	59	78,7	

(\*) Teste exato de Fisher

Onze recém-nascidos (5,58%) apresentaram índice de Apgar de 1º minuto <3, permanecendo esta asfixia em dois recém-nascidos no 5º minuto. O uso neonatal hospitalar do AZT foi confirmado em 100% dos partos na 4ª fase, sendo 37,8% na 2ª fase (1995-1996). Nove crianças foram amamentadas, oito delas até a 2ª fase. Quatro crianças foram amamentadas por tempo inferior a um mês, quatro por um período ignorado e uma por três meses. Nenhuma destas pertencia ao grupo da 4ª fase (Tabela 9).

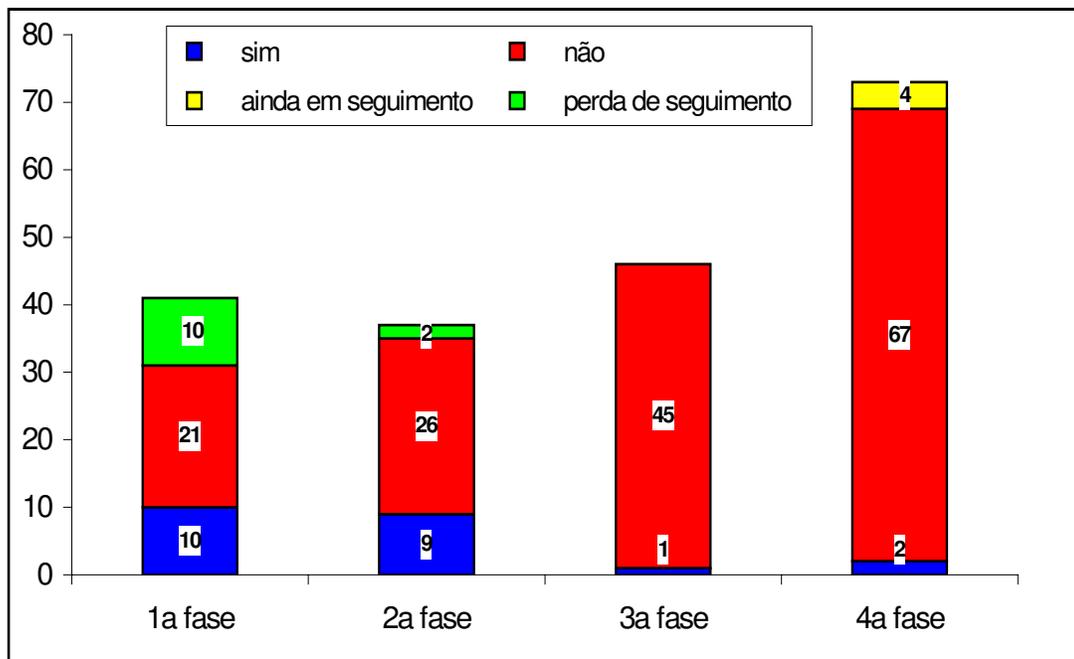
**TABELA 9**

**Características assistenciais dos RN nascidos de mulheres infectadas pelo HIV nas diferentes fases de intervenção**

Características do Recém-Nascido (RN)	1ª Fase		2ª Fase		3ª Fase		4ª Fase		p valor (*)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>Apgar no 1º minuto</i>									0,03
1 a 3	5	11,9	3	8,1	3	6,5	0	0,0	
4 a 6	5	11,9	4	10,8	7	15,2	5	6,7	
7 a 10	32	76,2	30	81,1	36	78,3	70	93,3	
<i>Ignorado</i>	1		0		0		0		
<i>Apgar no 5º minuto</i>									0,11
1 a 5	2	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
6 a 7	2	4,8	1	2,7	0	0,0	1	1,3	
8 a 10	38	90,4	36	97,3	46	100,0	74	98,7	
<i>Ignorado</i>	1		0		0		0		
<i>AZT pelo RN</i>									<0,01
Sim	0	0,0	14	37,8	44	95,7	75	100,0	
Não	42	100,0	23	62,2	2	4,3	0	0,0	
<i>Ignorado</i>	1		0		0		0		
<i>Aleitamento</i>									<0,01
Sim	6	15,0	2	5,4	1	2,2	0	0,0	
Não	34	85,0	35	94,6	45	97,8	75	100,0	
<i>Ignorado</i>	3		0		0		0		
<i>Total</i>	43		37		46		75		

(\*) Teste exato de Fisher

Houve um total de 22 crianças com infecção confirmada e 12 perdas de seguimento predominantemente nas duas primeiras fases, com quatro crianças ainda em seguimento, nascidas na 4ª fase. Observou-se uma queda importante da TMI, de 32,3% na 1ª fase, com a maior taxa, para 2,9% na 4ª fase – Figura 3 e Tabela 10.



**Figura 3.** Transmissão materno-infantil de acordo com as fases e intervenções

A Tabela 10 mostra a distribuição dos casos de TMI segundo cada fase, acompanhado das respectivas razões de risco, mostrando uma redução de 90% na transmissão do HIV após introdução do ACTG 076 completo, que se manteve com o uso de terapia múltipla e cesárea eletiva.

**TABELA 10**

**Razão de risco da TMI por fase de intervenção profilática no CAISM, década de 90**

FASE	Transmissão				Razão de risco ( IC 95% )
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
1ª fase	10	32,3	21	67,7	Referência
2ª fase	9	25,7	26	74,3	0,80 ( 0,37 a 1,70 )
3ª fase	1	2,2	45	97,8	0,07 ( 0,01 a 0,50 )
4ª fase	2	2,9	67	97,1	0,09 ( 0,02 a 0,39 )

A Tabela 11 mostra a razão de risco de TMI segundo as diferentes intervenções. Chama a atenção que não houve nenhum caso de transmissão com uso de terapia ARV múltipla na gestação. Todas as outras intervenções também se mostraram eficientes na proteção do recém-nascido em relação à TMI.

**TABELA 11**  
**Razão de risco para a transmissão materno infantil do HIV segundo cada intervenção isoladamente**

Intervenção	Transmissão				Razão de risco ( IC 95% )
	Sim		Não		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>Tipo de parto</i>					
Cesariana eletiva	4	6,4	58	93,6	Referência
Cesariana em TP	4	9,1	40	90,9	1,41 ( 0,37 a 5,33 )
Normal s/ episiotomia	2	8,0	23	92,0	1,24 ( 0,24 a 6,35 )
Normal c/ episiotomia	8	22,9	27	77,1	3,54 ( 1,15 a 10,93 )
Fórcipe	4	26,7	11	73,3	4,13 ( 1,17 a 14,66 )
<i>Terapia ARV</i>					
ACTG Completo	4	6,6	57	93,4	Referência
ACTG Incompleto	3	9,4	29	90,6	1,45 ( 0,35 a 6,10 )
Sem Terapia	15	34,1	29	65,9	5,29 ( 1,88 a 14,84 )
Múltipla	0	0,0	44	100,0	Não calculado
Terapia ARV combinada					
<i>Amamentação</i>					
Não	17	10,4	155	89,6	Referência
Sim	4	50,0	4	50,0	5,06 ( 2,21 a 11,68 )
Ignorado	1				

A análise da razão de risco de TMI, segundo variáveis epidemiológicas e clínicas, pode ser vista nas Tabelas 12 e 13 respectivamente. Apenas a idade, o não uso prévio de MAC e a não realização de pré-natal estiveram associados à maior probabilidade de TMI.

**TABELA 12**

**Razão de risco para transmissão materno infantil do HIV segundo variáveis epidemiológicas de controle**

	Transmissão				Razão de risco ( IC 95% )
	Sim		Não		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>Idade da gestante</i>					
< 20 anos	4	18,2	18	81,8	Referência
20 a 29 anos	16	13,7	101	86,3	1,33 ( 0,49 a 3,60 )
≥ 30 anos	2	4,8	40	95,2	3,82 ( 0,76 a 19,24 )
<i>Uso de MAC</i>					
Sim	3	4,2	68	95,8	Referência
Não	17	16,5	86	83,5	3,91 ( 1,19 a 12,84 )
Ignorado	2		5		

**TABELA 13**

**Razão de risco para transmissão materno infantil do HIV segundo variáveis clínicas de controle**

	Transmissão				Razão de risco ( IC 95% )
	Sim		Não		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>Início do pré-natal</i>					
< 16 semanas	1	2,6	38	97,4	Referência
16 a 27 semanas	7	9,9	64	90,1	3,85 ( 0,49 a 30,12 )
> 27 semanas	7	15,2	39	84,8	5,93 ( 0,76 a 46,08 )
não realizou	5	25,0	15	75,0	9,75 ( 1,22 a 78,12 )
<i>Ignorado</i>	2		3		
<i>Usuária de Drogas</i>					
Não	10	10,2	88	89,8	Referência
Sim	6	12,5	42	87,5	1,2 ( 0,47 a 3,17 )
<i>Ignorado</i>	6		29		
<i>Ganho de peso</i>					
≥ 10 KG	4	6,8	55	93,2	Referência
< 10 KG	9	10,0	81	90,0	1,48 ( 0,47 a 4,57 )
<i>Ignorado</i>	9		23		
<i>Ruptura de membranas</i>					
>4	1	3,7	26	96,3	Referência
≤4	19	12,8	129	87,2	3,47 ( 0,48 a 24,82 )
<i>Ignorado</i>	2		4		

A Tabela 14 mostra a razão de risco para transmissão materno infantil do HIV segundo o idade gestacional pelo Índice de Capurro.

**TABELA 14**  
**Razão de risco para transmissão materno-infantil do HIV segundo a idade gestacional pelo Índice de Capurro**

	Transmissão				Razão de risco ( IC 95% )
	Sim		Não		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
IG (Capurro)					
< 37	1	4,5	21	95,5	Referência
≥ 37	21	13,4	136	86,6	2,94 ( 0,42 a 20,79 )
<i>Ignorado</i>	<i>0</i>		<i>2</i>		

A ausência observada de casos de transmissão materno-infantil em gestações em que se usou terapia ARV múltipla, associada ao reduzido número de casos em que isso ocorreu nas duas últimas fases, dificultou a análise multivariada de possíveis confundidores da transmissão nesta coorte. A Tabela 15 apresenta uma análise multivariada segundo os aspectos das intervenções, excluindo-se as mulheres que usaram terapia múltipla.

**TABELA 15**

**Razão de risco para transmissão materno-infantil do HIV segundo os aspectos da intervenção (excluindo as mulheres que usaram terapia múltipla)**

	Transmissão				RR bruta	RR ajustada	p valor (*)
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
<i>Tipo de parto</i>							
Cesareana eletiva	4	11,4	31	88,6	ref.	ref.	
Cesareana em TP	4	10,8	33	89,2	0,9	0,7	0,58
Normal s/ episiotomia	2	10,5	17	89,5	0,9	0,8	0,83
Normal c/ episiotomia	8	24,2	25	75,8	2,1	1,3	0,66
Fórcipe	4	28,6	10	71,4	2,5	2,0	0,35
<i>ACTG</i>							
ACTG completo	4	6,5	58	93,5	ref.	ref.	
ACTG incompleto	3	9,4	29	90,6	1,4	1,5	0,60
nenhum ARV	15	34,1	29	65,9	<b>5,3 §</b>	<b>3,9 §</b>	<b>0,02</b>
<i>Amamentação</i>							
Não	17	13,2	112	86,8	ref.	ref.	
Sim	4	50,0	4	50,0	<b>3,8 §</b>	2,6	0,14
<i>Ignorado</i>	1						

§ Razões de risco estatisticamente significantes ( $p < 0,01$ )

(\*) p valor para a razão de risco ajustada via modelo de Breslow-Cox

A Tabela 16 apresenta a distribuição dos casos controlados por intervenção nas diferentes fases.

**TABELA16**

**Distribuição dos casos controlados por intervenção nas diferentes fases**

	1ª Fase			2ª Fase			3ª Fase			4ª Fase			Total		
	<i>n</i>	nº trans	%	<i>n</i>	nº trans	%	<i>n</i>	nº trans	%	<i>n</i>	nº trans	%	<i>n</i>	nº trans	%
<i>Tipo do parto</i>															
Cesariana eletiva	5	2	40,0	5	0	0	10	0	0	42	2	4,8	62	4	6,5
Cesariana em TP	7	1	14,3	10	3	30,0	10	0	0	17	0	0	44	4	9,1
Normal s/ episiotomia	4	0	0	7	2	28,6	9	0	0	5	0	0	25	2	8,0
Normal c/ episiotomia	13	5	38,5	5	2	40,0	15	1	6,7	2	0	0	35	8	22,9
Fórcipe	2	2	100,0	8	2	25,0	2	0	0	3	0	0	15	4	26,7
<i>Tratamento ARV</i>															
Terapia múltipla	0	0	0	1	0	0	9	0	0	34	0	0	44	0	
ACTG completo	0	0	0	6	2	33,3	26	1	3,8	29	1	3,3	61	4	6,6
Incompleto incompleto	0	0	0	15	2	13,3	11	0	0	6	1	16,7	32	3	9,4
Nenhum ARV	31	10	32,3	13	5	38,5	0	0	0	0	0	0	44	15	34,0
<i>Amamentação</i>															
Sim	5	4	80,0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	8	4	50,0
Não	25	5	20,0	33	9	27,3	45	1	2,2	69	2	2,9	172	17	9,9
<i>Ignorado</i>	1	1		0			0			0					
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>10</b>	<b>32,3</b>	<b>35</b>	<b>9</b>	<b>25,7</b>	<b>46</b>	<b>1</b>	<b>2,2</b>	<b>69</b>	<b>2</b>	<b>2,9</b>	<b>181</b>	<b>22</b>	<b>12,2</b>

Entre os casos confirmados da TMI na 1ª fase, quatro crianças foram amamentadas. Em três casos a amamentação ocorreu por um período menor que um mês. O protocolo ACTG 076 foi utilizado de forma completa em quatro dos 22 casos. Em dois casos houve administração apenas do AZT intraparto e no recém-nascido e em um caso o AZT foi utilizado somente no recém-nascido. Nos casos confirmados de TMI, a via de parto na resolução da gestação foi a vaginal em 16 casos e a cesariana em oito (quatro eletivas e quatro realizadas após o início do trabalho de parto). Entre os RN infectados, sete óbitos ocorreram no 1º ano de vida, sendo que em três casos aconteceu nos primeiros dez dias pós parto; um caso com 22 dias, dois óbitos quando os RN tinham três meses e um óbito no 5º mês de vida. Três óbitos na 1ª fase, dois na 2ª fase e dois óbitos na 4ª fase. Em quatro casos, a septicemia foi a causa principal. Em três casos, o RN faleceu por insuficiência respiratória como consequência de broncopneumonia. O perfil dos 22 casos de TMI está mostrado na Tabela 17.

**TABELA 17**

**Perfil das crianças infectadas pelo HIV na década de 90, no CAISM**

caso	ano	Consulta PN	HB	CD4 Início	CD4 Final	Sem. Início AZT	AZT/parto	AZT/rn	Ruptura Memb.	Tipo Parto	Capurro (sem)	Peso/RN(kg)	Tempo Aleit.	Óbito
01	90	02	12,3	---	---	---	não	não	00	CTP	37	2,6	2 m	---
02	91	03	---	---	---	---	não	não	00	PF	40	2,7	---	---
03	92	não	---	---	---	---	não	não	00	NE	38	2,7	< 1 m	---
04	92	não	---	---	---	---	não	não	?	NE	38	2,9	---	---
05	93	10	12	606	---	---	não	não	00	NE	41	3,6	6 d	---
06	94	13	10,9	556	---	---	não	não	00	CE	40	3,1	---	07 d
07	94	11	10,7	---	---	---	não	não	00	PF	38	4,4	---	05 d
08	94	05	11,3	---	335	---	não	não	00	NE	40	3,6	---	---
09	94	08	13,4	---	---	---	não	não	00	NE	40	3,4	---	---
10	94	09	---	---	---	---	não	não	01	CE	41	2,9	< 1 m	22 d
11	95	09	11,7	---	---	---	não	não	03	PF	40	3,5	---	---
12	95	01	10,5	---	---	---	não	não	?	CTP	39	3,4	---	---
13	95	não	---	---	---	---	não	não	00	NE	37	2,9	---	---
14	95	08	8,3	---	---	---	não	sim	06	SE	40	2,5	---	---
15	95	Não	---	---	---	---	não	não	00	CTP	32	1,2	---	08 d
16	95	03	12	---	---	---	não	não	00	PF	39	2,8	---	---
17	96	não	8,2	---	---	?	sim	sim	00	CTP	38	3,2	---	---
18	96	06	10,6	---	---	30	sim	sim	00	NE	41	3,2	---	---
19	96	02	10,0	---	---	---	sim	sim	00	SE	40	3,0	---	05 m
20	97	06	10,7	---	---	31	sim	sim	00	NE	41	3,1	---	---
21	00	07	10,0	---	---	24	sim	sim	00	CE	41	3,3	---	03 m
22	00	06	---	---	---	---	sim	sim	00	CE	40	3,4	---	03 m

CE: Cesárea eletiva

NE: Parto normal com episiotomia

PF: Parto fórcepe

CTP: Cesárea após início do trabalho de parto

SE: Parto normal sem episiotomia

## 5. Discussão

---

Neste estudo, observamos uma redução de 90% na taxa da TMI do HIV a partir da implementação do protocolo completo do ACTG 076 (3ª fase) no CAISM/UNICAMP. A taxa global da TMI foi de 12,2%, variando de uma taxa inicial (1ª fase) de 32,3% para uma taxa inferior a 3% nas 3ª e 4ª fases do estudo.

Reverendo a TMI para as gestantes soropositivas que utilizaram o ACTG 076 completo em qualquer fase, encontramos taxa de 6,6%, sendo 34,0% para aquelas que não fizeram uso deste protocolo terapêutico. A diferença entre estas proporções (80,6%) é ainda maior que aquela encontrada no estudo de CONNOR et al. (1994), o que mostra ser satisfatório o tamanho amostral do estudo, embora inferior ao calculado na fase que precedeu a coleta dos dados.

Quanto à eficácia de outras intervenções, como tipo de parto e amamentação, embora as razões de risco estimadas forneçam evidências de que estas intervenções sejam importantes na redução dos riscos de transmissão, os intervalos de confiança associados são demasiadamente largos, resultando em baixa precisão destas estimativas. Um tamanho amostral

que permitisse uma boa precisão tornaria o estudo inviável, face à prevalência da infecção na população de Campinas e região (AMARAL et al., 1996; BRASIL, 2000a).

A TMI do HIV na ausência de intervenções variou de 12%-15% na Europa e nos Estados Unidos, onde as mulheres pouco amamentam, até 25%-40% na África e Haiti, onde a amamentação é a regra (HALSEY et al., 1990; WORKING GROUP ON MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV, 1995). Taxas de 16% e 18% foram relatadas na Tailândia e no Brasil respectivamente, onde a amamentação é desestimulada (PHOOLCHAROEN, 1998; TESS et al., 1998). Alguns estudos observacionais mostram que a amamentação é independentemente associada a aproximadamente o dobro do risco da TMI (THE ITALIAN REGISTER FOR HIV IN CHILDREN, 1994; TESS et al., 1998). Uma meta-análise com dez estudos, incluindo 1567 pares mães-filhos, dos quais 205 amamentaram em algum momento, atribuiu risco adicional pela amamentação de 14% para mães com infecção pelo HIV estabelecida no parto (DUNN et al., 1992).

Um estudo avaliando a transmissão tardia do HIV concluiu que 3-8% das crianças tornam-se infectadas entre três e cinco meses de idade, possivelmente através da amamentação em mulheres infectadas (BERTOLLI et al., 1996). Neste estudo, o risco relativo para qualquer amamentação foi de cinco, sugerindo associação entre amamentação e transmissão. Na 1ª fase deste estudo, quando nenhuma terapia com ARV foi realizada e 16% das mulheres amamentaram, a TMI foi de 32,3%, aumentando para 80,0% entre as mulheres

que amamentaram (4/5). Entretanto, é grande o número de casos perdidos nesta fase (24,4%), além da ausência de controle de possíveis vieses como o quadro imunológico da gestante e a presença de patologias clínicas e/ou obstétricas e retorno seletivo das crianças já doentes, tornando possível que estes valores sejam superestimados. Se os dez casos considerados perdidos fossem de crianças não infectadas (o que é mais provável), a taxa de TMI passaria a ser de 24,4% e não de 32,3% ,ainda acima da taxa de 16% encontrada por TESS et al. (1998), em seu estudo multicêntrico no Estado de São Paulo, com dados coletados entre 1988 e 1992.

O uso de antiretrovirais nas gestantes assintomáticas e com  $CD4 > 200$  células/mm<sup>3</sup> tornou-se popular após a publicação do estudo ACTG 076 (AIDS Clinical Trial Group 076), em 1994, que mostrou uma redução de 67,5% na TMI do HIV (CONNOR et al., 1994). Ensaios clínicos posteriores realizados em vários países, e com métodos diferentes, confirmaram o sucesso do protocolo ACTG 076 (FISCUS et al., 1998; THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1998; SHAFFER et al., 1999). VIGGIANO et al. (1999) observaram, na cidade de Goiânia (GO), uma taxa de TMI de 9,1% entre 33 mulheres HIV positivas que utilizaram o AZT entre os anos de 1994 a 1999.

Na 2ª fase, compreendendo os anos de 1995 e 1996, excluindo-se duas perdas no seguimento (uma em 1995 e a outra em 1996), observamos uma taxa de TMI de 25,7%. No ano de 95, com maior número absoluto de casos (06/20), observamos uma taxa de 31,6% da TMI. Em apenas um destes seis casos o AZT foi utilizado somente pelo recém-nascido. No ano de 1996, observou-se uma

queda para 18,75% (3/16) na TMI. Ao final deste (outubro/96), disponibilizou-se o AZT em ampola, para uso endovenoso no trabalho de parto. Em dois dos três casos confirmados de 1996, utilizou-se o AZT nas três fases (gestação, intraparto e recém nascido) e em um, o AZT intraparto e pós-natal. Nesta fase, 21 mulheres utilizaram o ACTG 076, sendo completo em seis casos e incompleto (sem AZT intra parto) em 15. Nestes 21 casos, a taxa de TMI foi de 19%. Nos casos em que as crianças tornaram-se infectadas mesmo usando o AZT, a infecção pode ter ocorrido como resultado da TMI do HIV antes do início do tratamento, ou pela ineficácia relativa do AZT em suprimir a replicação viral materna.

Na 3ª fase, onde as recomendações do ACTG 076 estavam claramente incluídas na rotina assistencial e os três componentes foram utilizados, observou-se TMI de 2,17%, correspondente a apenas um caso. Neste, utilizou-se o AZT nas três fases. O pré-natal no CAISM teve início na 30ª semana e o uso do AZT, a partir da 31ª semana de gestação. O parto foi normal com episiotomia e não houve ruptura prematura ou precoce das membranas. Nesta 3ª fase, observou-se uma diminuição drástica e inesperada de 93,2% em relação à fase anterior. Isto poderia ser, talvez, explicado por fatores de confusão que não foram controlados. Por exemplo, cerca de 20% das mulheres desta fase, onde a intervenção padrão era o uso do ACTG 076 completo, na realidade usaram terapia ARV combinada na gestação.

FISCUS et al.(1998) relataram uma diminuição da TMI de 25% em 1993 para 3% em 1997 (quando algumas mulheres usaram terapia ARV combinada). Demonstraram que o uso do AZT na gravidez e no período intraparto resultou em

TMI de 3,7%, sendo mais eficaz do que o uso da terapia neonatal. Dados de *New York* sugeriram que o AZT iniciado no período intraparto ou somente no período neonatal, antes de 48 horas, reduziu a TMI em duas vezes, caindo de 26% para 10%, em relação ao não uso do AZT (WADE et al., 1998).

Nos dois casos de TMI da última fase, a cesárea eletiva foi realizada por volta da 40<sup>a</sup> semana de gestação. Quanto à terapia ARV, usou-se o ACTG 076 completo, iniciado com 24 semanas em um caso e, no outro, com diagnóstico realizado pelo teste rápido no momento da internação, o AZT foi utilizado no período intraparto e pelo recém-nascido. Nestes casos, onde não se identificou nenhum dos clássicos fatores de risco para TMI, pode ter ocorrido uma ineficiência do AZT em suprimir a replicação viral materna ou o vírus apresentar características genóticas que lhe conferiram resistência ao AZT (CONNOR et al., 1994).

Alguns estudos mostraram taxas de TMI variável de 0-2% quando se utilizou terapia ARV combinada, com ou sem um IP (LORENZI et al., 1998; FORBES et al., 1999; MCGOWAN et al., 1999). Neste estudo, não foi observado nenhum caso de TMI quando a terapia ARV combinada foi utilizada, independente da via do parto.

Estudos iniciais, avaliando o tipo de parto utilizado na resolução da gestação, mostraram resultados conflitantes. Alguns encontraram uma diminuição significativa na taxa de transmissão após parto cesárea (THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1996; KIND et al., 1998) e outros não, quando comparados com parto via vaginal (LANDESMAN et al., 1996; MANDELBROT et al., 1996). As razões

para estes resultados contraditórios incluem a dificuldade em se distinguir entre a cesárea realizada antes ou após a ruptura das membranas ou início do trabalho de parto e/ou fracasso no controle adequado de outras variáveis confundidoras, tais como estágio da doença, carga viral e nível de CD4. Estudos posteriores, melhores delineados, relataram uma redução para menos de 1% (MANDELBROT et al.,1998) ou até ausência da TMI (GROSCH-WÖRNER et al., 2000) em mulheres que utilizaram o AZT e tiveram cesárea eletiva. Em março de 1998, um estudo europeu aleatorizado do tipo de parto, com 257 pares mães-filhos em seis países, encontrou TMI de 1,7% (2/115) entre crianças que nasceram com cesárea eletiva, comparado com 10,7% (17/142) entre crianças de parto vaginal (*Odds Ratio* de 0,2, com IC 95% 0,04-0,8). Poucas mães nesta amostra receberam terapia com o AZT (THE EUROPEAN MODE OF DELIVERY COLLABORATION, 1999). Neste estudo dos casos atendidos no CAISM, observando-se apenas a via de parto, não ocorreu diferença na taxa de TMI entre a cesárea (eletiva ou não) e o parto normal sem episiotomia; no entanto, o parto normal com episiotomia e o fórcepe aumentaram significativamente a ocorrência de TMI em 3,5% a 4,0%. Estes resultados devem, entretanto, ser vistos com moderação, visto que o risco está estimado com base em um pequeno número de casos.

Se por um lado, alguns estudos mostram uma diminuição das taxas de prematuridade e do baixo peso em recém-nascido de mulheres HIV positivas que usam monoterapia profilática com o AZT (THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 1998), outros mostram um aumento do parto prematuro em mulheres

tratadas com terapia combinada (LORENZI et al., 1998). A taxa mais elevada (40%) de prematuridade foi observada quando, na terapia combinada, estava presente um inibidor de protease e quando o início da medicação ocorreu previamente à gravidez ou no 1º trimestre (THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY, 2000). Neste estudo, a taxa de prematuridade sofreu redução não significativa da 1ª para a 3ª fase, variando de 20,9 para 9,1% e aumentando novamente para 18,7% na 4ª fase, onde 46,6% das mulheres usaram terapia ARV combinada. Estudos realizados na cidade do Rio de Janeiro (VASCONCELOS et al., 1999) e em São José do Rio Preto (GALÃO & OLIANI, 1999) não observaram diferenças significativas ao avaliar a incidência de parto pré-termo e recém-nascido de baixo peso entre mulheres HIV positivas comparadas com gestantes HIV negativas.

No presente estudo, concomitante com a diminuição da taxa de TMI do HIV ao longo dos anos, observou-se um aumento no número de gestantes com diagnóstico da infecção pelo HIV acompanhadas na instituição. Este aumento reflete o aumento da via de transmissão heterossexual ao longo dos anos e/ou identificação de maior número de casos com a implementação do aconselhamento e testagem para o HIV. No Brasil, como em outros países (CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 1995; VAYSSIÈRE et al., 1999), passou a ser adotada a política de oferecimento universal do teste sorológico para detecção de anticorpos anti-HIV para a gestante no pré natal (BRASIL, 1999b). Assim, tornou-se possível identificar precocemente a gestante infectada pelo HIV, geralmente assintomática e, muitas vezes, ignorante da sua situação

de portadora do HIV ou mesmo do comportamento de risco de seu parceiro. A disponibilização do teste rápido, 100% sensível e 99,5% específico (DUARTE et al., 2001), no momento da internação para a realização do parto, para mulheres sem sorologia anterior, foi uma estratégia adotada para reduzir o número de casos não tratados por não solicitação ou retardo no resultado dos exames solicitados no pré-natal (BRASIL, 1999). O aconselhamento no momento do parto apresenta problemas inerentes à situação de urgência e fragilidade emocional que a mulher atravessa, mas há que se pesar esse custo em relação ao benefício de se evitar uma possível TMI do HIV.

Por se tratar de um estudo observacional, retrospectivo, há limitações para avaliar a eficácia e os efeitos colaterais das drogas utilizadas, uma vez que sua administração seguiu um protocolo clínico e não de pesquisa, e uma coleta sistemática destes dados não foi realizada. Assim, não foi possível avaliar a aderência à terapia, excetuando-se o uso do AZT intraparto e no recém nascido nos dois primeiros dias de vida, por serem prescrições e administrações intra-hospitalares.

A análise da eficácia isolada de cada intervenção ficou parcialmente prejudicada, uma vez que se optou por dividir o estudo em quatro fases distintas, com predomínio, mas não exclusividade, das intervenções. Entretanto, a análise das razões de risco de cada intervenção isoladamente (Tabela 11) confirmou a eficácia absoluta da terapia combinada, do uso do ACTG 076 e da suspensão da amamentação. É interessante notar que não se observou diferença significativa na TMI com cesárea eletiva (referência), após início do trabalho de parto ou parto

vaginal sem episiotomia. Estes achados são intrigantes e levanta ao questionamento sobre o papel da cesárea eletiva versus não eletiva versus parto vaginal.

Se o parto vaginal sem episiotomia esteve associado a menor transmissão que o parto vaginal com episiotomia, isso pode refletir que os primeiros se associam a um tempo reduzido de trabalho de parto, incluindo o período expulsivo. De fato, não foram coletadas informações sobre a duração do trabalho de parto e o trabalho uterino (número e intensidade das contrações) que permitissem tentar avaliar o papel da fisiologia do trabalho de parto, e não da via de ultimateção do parto, na TMI do HIV (CUNNIGHAM et al., 2001).

A discussão sobre a verdadeira fisiopatologia da transmissão, mais provavelmente sob dependência das micro transfusões sanguíneas materno-fetais durante este período, é essencial. Se o trabalho uterino, muito acima do que se considera fisiológico, se confirmasse como fator de risco para TMI, então será necessário dar maior atenção à sugestão de acelerar o parto com ocitocina exógena, presente em discussões e protocolos a respeito de via de parto em mulheres com infecção por HIV. Entretanto, na era da terapia ARV múltipla, lembrando que nenhuma transmissão foi observada, talvez esta seja apenas uma discussão teórica. No futuro, com a implementação das recomendações mais recentes de via obstétrica do parto quando a carga viral for menor que 1000cópias/mm<sup>3</sup> após 34 semanas (PERINATAL HIV GUIDELINES WORKING GROUP MEMBERS, 2001), será necessário rever o peso relativo do trabalho de parto e via de parto na TMI, caso ela não seja totalmente ausente.

O fato de não ter havido nenhum caso de TMI do HIV entre as gestantes que receberam terapia ARV combinada impediu-nos de avaliar a importância do tipo de parto no grupo de mulheres assim tratadas.

Embora a carga viral seja considerada importante determinante da TMI, outros estudos têm demonstrado a sua ocorrência ainda que os valores de carga viral sejam indetectáveis ou próximo a isso. IOANNIDES et al. (2001) observaram TMI de 1% entre mulheres que apresentavam carga viral inferior a 1000 cópias/ml e utilizaram alguma terapia antiretroviral, contra 9,8% de TMI em mulheres com carga viral inferior a 1000 cópias/ml mas que não fizeram uso de nenhum antiretroviral. Concluíram que há um baixo risco de TMI com baixos níveis de carga viral no parto, mas que a profilaxia com terapia antiretroviral oferece proteção adicional clinicamente significativa, ainda que a carga viral materna seja inferior a 1000 cópias/ml. Neste estudo, o parto cesárea foi importante na redução da TMI (OR, 0,30;  $p=0,22$ ). Esses dados sugerem que todas as gestantes devam receber terapia antiretroviral, independentemente dos níveis da carga viral (CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 1998b).

A análise do papel do estado imunológico e da replicação viral materna na TMI também foi impossibilitada pela pouca disponibilidade da dosagem de linfócitos CD4 e da carga viral na prática assistencial da instituição. Na 4ª fase, já se encontrou considerável aumento na disponibilidade destes exames, porém com muitos poucos casos de TMI. Nos dois casos que houve transmissão, tais exames não foram realizados.

Desta forma, a implementação das intervenções eficazes para redução da TMI na instituição permitiu oferecer às usuárias do serviço o melhor conjunto possível de ações médicas, garantindo um resultado bastante adequado para a mãe e o recém-nascido. Restará agora, com aumento da disponibilidade assistencial de CD4 e carga viral e, diante das novas recomendações para tratamento (Consenso Brasileiro, 2000), analisar se a cesárea eletiva apenas nos casos com carga viral detectável ou maior que 1000 cópias/ml, continuará sendo uma intervenção que agrega eficácia ao tratamento potente da grávida com terapia antiretroviral múltipla. Esta 5ª fase do protocolo clínico deverá estar sendo implantada logo que o novo Consenso Terapêutico específico para gestantes for oficialmente divulgado, o que está previsto para o último bimestre de 2001.

## 6. Conclusões

---

1. Ao longo da década, ocorreu um aumento na idade média entre as gestantes soropositivas, maior uso de método anticoncepcional prévio à gestação, aumento progressivo no conhecimento acerca do estado sorológico e comportamento de risco do parceiro.
2. Houve uma drástica redução da TMI na década de 90, com 32,3% entre 1990 – 1994, 25,7% em 95-96, 2,2% em 97-98 e 2,9% em 1999 e 2000.
3. A prematuridade sofreu redução da 1ª para a 2ª fase e 3ª fase, voltando a aumentar no período de 1999-2000.
4. O AZT intraparto parece ter sido o componente que determinou a redução significativa da TMI observada na 3ª fase. Nenhum caso de transmissão ocorreu em gestantes usuárias de terapia múltipla, impedindo a avaliação do efeito devido à cesárea eletiva na última fase.

## 7. Referências Bibliográficas

---

AMARAL E.; MILANEZ, H.; RODRIGUES, R.; DIAS, A.L.V.; FAÚNDES, A.,  
PINTO E SILVA, J.L. - Evolução obstétrica e perinatal de gestações sob  
risco de infecção pelo HIV: comparação entre infectadas e não infectadas.  
**RBGO**, 17:525-34, 1995.

AMARAL, E.; FAÚNDES, A.; GONÇALVES, N.S.L.; JUNIOR, J.P.; SOUZA,  
C.A.; PINTO E SILVA, J.L. - Prevalence of HIV and *Treponema pallidum*  
infections in pregnant women in Campinas and their association with  
socio-demographic factors. **São Paulo Med. J./RPM**, 114:1108-16. 1996.

AMARAL, E; PEREIRA, B.G.; PARPINELLI, M.A ;JÚNIOR, R.P. - O Papel do  
obstetra e as perspectivas na prevenção da transmissão vertical do HIV.  
**Femina**, 4:177-80, 2000.

ARMITAGE, P. **Statistical methods in medical research**. 3<sup>rd</sup>. New York, John  
Wiley & Sons, 1994. 504 p.

BERTOLLI, J.; St. LOUIS, M.E.; SIMONDS, R.J., NIEBURG, P.; KAMENGA, M.;  
BROWN, C.; TARANDE, M.; QUINA, T.; OU, C.– Estimating the timing of  
mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-  
feeding population in Kinshasa, Zaire. **J. Infect. Dis.**, 174:722-6, 1996.

- BESSINGER, R.; CLARK, R.; KISSINGER, P.; RICE, J.; COUGHLIN, S. –  
Pregnancy is not Associated with the Progression of HIV Disease in  
Women Attending an HIV Outpatient Program. **Am. J. Epidemiol.**,  
**147**:434-40, 1998.
- BOYER, P.J.; DILLON, M.; NAVAIE, M.; DeVEIKIS, A.; KELLER, M.;  
O'ROURKE, S.; BRYSON, J.- Factors predictive of maternal-fetal  
transmission of HIV-1. **JAMA**, **271**:1925-30, 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. **Guia de  
Tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças**. Brasília, 1998.  
9p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Uso do  
teste rápido para indicação de profilaxia da transmissão vertical do HIV em  
gestantes. **AIDS Bol. Epidem.**, **1**, Ano XII, 1999a. 56 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. – Transmissão  
Vertical do HIV. **AIDS Bol. Epidem.**, **3**, Ano XVII, 1999b. 57p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. –  
Distribuição espacial dos municípios com pelo menos um caso de AIDS  
registrado. **AIDS Bol. Epidem.**, **1**, Ano XVIII, 2000a. 56 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. – Vigilância  
de HIV em gestantes e crianças expostas. **AIDS Bol Epidem** **2**, Ano XVIII.  
2000b. 23p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. **AIDS Bol.  
Epidem.**, **3**, Ano XVIII, 2000c. 51p.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças. Brasília: **Ministério da Saúde**. 2001. (Normas e manuais técnicos, nº 102). 39p.
- BRESLOW, N.E. - Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics* **30**:89-99, 1974.
- BURGARD, M.; MAYAUX, M.J.; BLANCHE, S.; FERRONI, A.; GUIHARD-MOSCATO, M.; ALLEMON, M.; CIRAU-VIGNERON, N.; FIRTION, G.; FLOCH, C.; GUILLOT, F.; LACHASSINE, E.; VIAL, M.; GRISCELLI, C.; ROUZIOUX, C. - The use of viral culture and P24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency Virus infection in neonates. *New Engl. J. Med.*, **327**:1192-7, 1992.
- BULTERYYS, M.; CHAO, A.; DUSHUMIMANA, A.; SAAH, A. - Fatal complications after cesarean section in HIV-infected women. *AIDS*, **10**:923-5, 1996.
- BURNS, D.N.; LANDSMAN, S.; MINKOFF, H.; WRIGHT, D.J.; WATERS, D.; MITCHELL, R.M.; RUBINSTEIN, A.; WILLOUGHBY, A.; GOEDERT, J.J. - The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type 1 infection: antepartum and postpartum changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **178**:355-9, 1998.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION - Counseling and voluntary testing for pregnant women. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **44**:1-15, 1995.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION - Administration of Zidovudine during late pregnancy and delivery to Prevent Perinatal HIV Transmission - Thailand. *MMWR*, **47**:151-4, 1998a.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION – US Public Health Service Task Force Recommendations for the use of antiretroviral drugs in Pregnant women infected with HIV-1 for Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. **MMWR** Morb Mortal Wkly, **47**:1-30, 1998b.

CIRARU-VIGNERON, N.; LEFEVRE, V.; MAZERON, M.C.; CAULIN, C.H. - Risk factors for Caesarian Section in HIV infected women. Comparison with a control group of non infected women. In:THE SECOND CONFERENCE ON GLOBAL STRATEGIES FOR PREVENTION OF THE TRANSMISSION FROM MOTHER TO INFANTS. Montreal. Canada, 1999. **Abstract** p.86. (Abstract, 248).

CONNOR, E.M; SPERLING, R.S; GELBER, R; KISELEV, P.; SCOTT, G.; O'SULLIVAN, M.; VANDYKE, R.; BEY, M.; SHEARER, W.; JACOBSON, R.L.; JIMENEZ, E.; O'NEILL, E.; BAZIN, B.; DELFRAISSY, J.; CULNANA, M.; COOMBS, R.; ELKINS, M.; MOYE, J.; STRATTON, J.; BALSLEY, J. – Reduction of maternal-infant Transmission of human immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine treatment. **New Engl. J Med.**, **331**:1173-80, 1994.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE – Resolução nº 196/96 Sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. **Bioética**, **4**:15-25. 1996.

COX, D. R. – Regression models and life tables (with discussion). **J. Roy. Statist. Soc.****34**:187-220. 1972.

CUNNINGHAM, F.G.; GANT, N.F.; LEVENO, K.J.; GILSTRAP III, L.C.; HAUTH, J.C.; WENSTROM, K.A. – Parturition. In: CUNNINGHAM, F.G.; GANT, N.F.; LEVENO, K.J.; GILSTRAP III, L.C.; HAUTH, J.C.; WENSTROM, K.A – **Williams obstetrics**. 21<sup>st</sup> edition. New York, McGraw-Hill, 2001. p.251-90.

- DABIS, F.; MSELLATI, P.; MEDA, N.; WELLFENS-EKRA, C.; YOU, B.; MANIGART, O.; LEROY, V.; SIMONON, A.; CARTOUX, M.; COMBE, P.; OUANGRÉ, A.; RAMON, R.; KY-ZERBO, O.; MONTCHO, C.; SALAMON, R.; ROUZIOUX, C.; VAN DE PERRE, P.; MANDELBRONT, L. 6- month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. **Lancet**, **353**:786-92, 1999.
- De ROSSI, A.; OMETTO, L.; MAMMANO, F.; ZANOTTO, C.; DEL MISTRO, A.; GIAQUINTO, C.; CHIECO-BIANCHI, L. -Time course of antigenemia and seroconversion in infants with vertically acquired HIV-1 infection. **AIDS**, **7**:1528-9, 1993.
- DICKOVER, R.E.; GARRATTY, E.M.; HERMAN, S.A.; SIM, M.; PLAEGER, S.; BOYER, P.J.; KELLER, M.; DEVEIKIS, A.; STIEHM, R.; BRYSON, Y.J. – Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. **JAMA**, **28**:599-605, 1996.
- DUARTE,G.; GONÇALVES, C.V.; MARCOLIN, A.C.; PASCHOINI, M.C.; QUINTANA, S.M.; MUSSI-PINHATA, M.M. – Teste rápido para detecção da Infecção pelo HIV-1 em Gestantes. **RBGO** **23**:107-11, 2001.
- DUARTE,G.; MUSSI-PINHATA, M.M.; CERVI, M.C.; KATO, C.M.; PASCHOINI, S.M.; QUINTANA,S.M.–Can isolated postpartum zidovudine prophylaxis reduce perinatal HIV transmission? **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **70(suppl 1)**:123-6, 2000
- DUNN, D. T.; NEWELL, M. L.; ADES, A. E.; PECKHAM, C.S. – Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breast feeding. **Lancet**, **340**:585-8, 1992.

- DUNN, D.T.; NEWELL, M.L.; MAYAUX, M.J. - Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a review prospective studies. **J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.**, 7:1064-6, 1994.
- FISCUS, S.A.; ADIMORA, A. A.; SCHOENBACH, V.J.; WILFERT, C; JONHSON, A. - Can zidovudine monotherapy continue to reduce perinatal HIV transmission? The North Carolina experience 1993-1997. In:XII INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS. Geneva, 1998. **Abstract.** (Abstract. 33162).
- FLEISS, J.L. –**Statistical methods for rates and proportions.** New York, John Wiley & Sons, 1981.
- FORBES, J.C.; MONEY, D.M.; BURDGE, D.R. - Impact of antiretroviral therapy (ART) on the outcome of infants born to HIV-infected Mothers in British Columbia, Canada. In:THE SECOND CONFERENCE ON GLOBAL STRATEGIES FOR PREVENTION OF THE TRANSMISSION FROM MOTHER TO INFANTS. Montreal, Canada, 1999. **Abstract.** p.69. (Abstract 215)
- GALÃO, E.A.& OLIANI, A.H. – Estudo retrospectivo de gestantes portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). **RBGO 1:(supl. 1):**174-8, 1999.
- GROSCH-WÖRNER, I.; SCHÄFER, A.; OBLANDEN, M.; MAIER, R.F.; SEEL, K.; FEITERNA-SPERLING, C.; WEIGEL, R. – Na effective and safe protocol involving zidovudine and cesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. **AIDS**, 14:2903-11, 2000.
- GUAY, L.A.; MUSOKE, P.; FLEMING, T.; BAGENDA, D.; ALLEN, M.; NAKABIITO, C.; SHERMAN, J.; BAKAKI, P.; DUCAR, C.; DESEYVE, M.; EMEL, L.; MIROCHNICK, M.; FOWLER, M.G.; MOFENSON, L.; MIOTTI, P.; DRANSFIELD, K.; BRAY, D.; MMIRO, F.; JACKSON, J.B. – Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. **Lancet**, 354:364-8, 1999.

- HAKIN, A. & ZLATKES, R. – HIV perinatal transmission, treatment with highly active antiretroviral therapy in a general hospital from Argentina. In: THE SECOND CONFERENCE ON GLOBAL STRATEGIES FOR PREVENTION OF THE TRANSMISSION FROM MOTHER TO INFANTS. Montreal, Canada, 1999. **Abstract** p.137 (Abstract 43).
- HALSEY, N. A.; BOULOS, R.; HOLT, E.; RUFF, A.; BRUTUS, J.; KISSINGER, P.; QUINN, T.C.; COBERLY, J.S.; ADRIEN, M.;BOULOS, C.-Transmission of HIV-1 infection from mothers to infants in Haiti. Impact on childhood mortality and malnutrition. The CDS/JHU AIDS Project Team. **JAMA**, **264**:2088-92, 1990.
- IOANNIDES, J.P.A.; ABRAMS, E.J.; AMMANN, A.; BULTERYS, M.; GOEDERT, J.J.; GRAY, L.; KORBER, B.T.; MAYAUX, M.J.; MOFENSON, L.M.; NEWELL, M.; SHAPIRO, D.E.; TEGLAS, J.P.; WILFERT, C.M. – Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus load <1000 Copies/mL. **JID**,**183**:539-45, 2001.
- ITALIAN COLLABORATIVE STUDY – Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in Italy: temporal trends and determinants of infection. **Human Reproduction**, **14**:242-6, 1999.
- KENJ,G.; SUCCI. R.C.; SASS, N.; MACHADO, D.M.; BARBOSA, A.T.; SILVEIRA, M.R.F. – Prevention of vertical transmission with the use of zidovudine: partial results attained by a Public Health care in São Paulo, Brazil. In:THE SECOND CONFERENCE ON GLOBAL STRATEGIES FOR PREVENTION OF THE TRANSMISSION FROM MOTHER TO INFANTS. Montreal, Canada, 1999. **Abstract**. p.139 (Abstract 348).
- KIND, C.; RUDIN, C.; SIERRIST, C.A.; WYLER, C.; BIEDERMANN, K.; LAUPER, U.; IRION, O.; SCHÜPBACH, J.; NADAL, D. – Prevention of vertical HIV transmission. Additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. **AIDS**, **12**:205-10, 1998.

- LANDESMAN, S.H.; KALISH, L.A.; BURNS, D.N.; MINKOFF, H.; FOX, H.E.; ZORRILLA, C.; GARCIA, P.; FOWLER, M.G.; MOFENSON, L.; TUOMALA, R. - Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. **New Engl. J. Med.**, **334**:1617-23, 1996.
- LINDGREN, M. L.; BYERS, R.H.Jr, THOMAS, P. – Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United states. **JAMA**, **282**:231-8, 1999.
- LORENZI, P.; SPICHER, V.M.; LAUBEREAU, B.; HIRSCHL, B.; KIND, C.; RUDIN, C.; IRION, O.; KAISER, L. – Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. **AIDS**, **12**:241-7, 1998.
- LUTZ-FRIEDRICH, R. – Combining ZDV treatment and elective cesarean section reduces the vertical transmission of HIV 1 below 3% in the German perinatal cohorts. In: 12<sup>TH</sup> WORLD AIDS CONFERENCE . Geneve, 1998.
- MANDELBROT, L.; MAYAUX, M.J.; BONGAIN, A.; BERREBI, A.; MOUDOUB-JEANPETIT, Y.; BÉNIFLA, J.; CIRARU-VIGNERON, N.; LE CHENADEC, J.; BLANCHE, S.; DELFRAISSY, J. – Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: The French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. **Am J Obstetr Gynecol**, **175**: 661-7, 1996.
- MANDELBROT, L.; Le CHENADEC, J.; BERREBI, A.; Le CHENADEC, J.; BERREBI, A.; BONGAIN, A.; BÉNIFLA, J.; DELFRAISSY, J.; BLANCHE, S.; MAYAUX, M.; – Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. **JAMA**, **280**:55-60, 1998
- MARCZYNSKA, M. & SZCZEPANSKA-PUTZ, M. – Vertical transmission of HIV-1 in Poland. **Scan. J. Infect. Dis.**, **32**:165-7, 2000.

- MAYAUX, M.J; TEGLAS, J.P; MANDELBROT, L; BERREBI, A.; GALLAIS, H.; MATHERON, S.; CIRARU-VIGNERON, N.; PARNET-MATHIEU, F.; BONGAIN, A.; ROUZIOUX, C.; DELFRAISSY, J.; BLANCHE, S. – Acceptability and impact of Zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus – 1 transmission in France. **J. Pediatr.**, **131**:857-62, 1997.
- MATHESON, P.B.; ABRAMS, E.J.; THOMAS, P.A.; HERNÁN, A.; THEA, D.M.; LAMBERT, G.; KRASINSKI, K.; BAMJI, M.; ROGERS, M.F.; HEAGARTY, M. – Efficacy of antenatal zidovudine in reducing perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. **J. Infect. Dis.**, **172**:353-8, 1995.
- MCGOWAN, J.; CRANE, M.; WIZNIA, A.A.; BLUM, S. – Combination Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-infected Pregnant Women. **Obstet. Gynecol.**, **94**:641-6, 1999.
- MIROCHNICK, M.; FENTON, T.; GAGNIER, P.; PAV, J.; GWYNNE, M.; SIMINSKI, S.; SPERLING, R.S.; BECKERMAN, K.; JIMENEZ, E.; Y, R.; SPECTOR, S.A.; SULLIVAN, J.L. – Pharmacokinetics of Nevirapine in Human immunodeficiency Virus type 1-Infected Pregnant Women and Their Neonates. **JID**, **178**:368-74, 1998.
- MUSOKE, P.; GUAY, L.A.; BAGENDA, D.; MIROCHNICK, M.; NAKABIITO, C.; FLEMING, T.; ELLIOTT, T.; HORTON, S.; DRANSFIELD, K.; PAV, J.W.; MURARKA, A.; ALLEN, M.; FOWLER, M.G.; MOFENSON, L.; HOM, D.; MMIRO, F.; JACKSON, J.B. – A phase I/II of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). **AIDS**, **13**:479-86, 1999.
- NAUD, P.S.V.; CHAVES, E.B.M.; SILVA, C.; CAMPAGNOLO, M.; ZACCHIA, S.; DUBINA, F.; HARTMANN, F.M.L. – Impacto do uso da Zidovudina na transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo I. **GO ATUAL**, **6**:41-4, 1998.

NEWELL, M.L. – Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS*, **12**:831-7, 1997.

NORUSIS, M.J. – SSPP for windows: **Bases System User's Guide**. – Release 7.5. Chicago, SPSS inc., 1995.

O'DONOVAN, D.; ARIYOSHI, K.; MILLIGAN, P.; OTA, M.; YAMUAH, L.; SARGE-NJIE, R.; WHITTLE, H. – Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in the Gambia. *AIDS*, **14**:441-8, 2000.

PERINATAL HIV GUIDELINES WORKING GROUP MEMBERS – **Public Health Service task Force Recommendations for Use of Antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States**. 2001. 55p.

PHOOLCHAROEN, W. – HIV/AIDS prevention in Thailand: success and challenges. *Science*, **280**:1873-4, 1998.

QUIAN, J.; PICÓN, T.; RODRIGUEZ, I.; GALAZKA, J.; GONZALEZ, A.; NIN, M.; MARTIN, J.; GALEANO, V.; CAFFERATA, M.- Evaluation of zidovudine (AZT) chemoprophylaxis in the HIV-infected pregnant woman and her infant. In: THE SECOND CONFERENCE ON GLOBAL STRATEGIES FOR PREVENTION OF THE TRANSMISSION FROM MOTHER TO INFANTS. Montreal, Canada, 1999. **Abstract**. p.75. (Abstract 227).

RAKUSAN, T.A.; TEMPLE, V.; HART, L.; LOECHELT, B.; RANA, S.; WHITE, D.; YOUNG, M.; BERTOLLI, J.; DOMINGUEZ, K. – The use of zidovudine to reduce the Perinatal Transmission of HIV in Washington, DC, Metropolitan area between 1995 and 1997. In: THE SECOND CONFERENCE ON GLOBAL STRATEGIES FOR PREVENTION OF THE TRANSMISSION FROM MOTHER TO INFANTS. Montreal, Canada, 1999. **Abstract**. p.76 (Abstract 228).

- REINDELL, D.; DATHE, O.; LUTZ-FRIEDRICH, R.; KASTNER, R.; STAUBER, M. – Rate of Postoperative complications following 59 Caesarian Sections on HIV-infected women. In: **The second conference on Global Strategies for Prevention of the Transmission from Mother to Infants**. Montreal, Canada, 1999. **Abstract**. p.88. (Abstract 252).
- ROTHMAN, K.J. & GREENLAND, S. – Cohort studies. In: ROTHMAN, K.J. & GREENLAND, S. – **Modern epidemiology**. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998. p.79-91.
- ROUZIOUX, C.; COSTAGLIOLA, D.; BURGARD, M.; BLANCHE, S.; MAYAUX, M.J.; GRISCELLI, C.; VALLERON, A. – Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status: the HIV infection in newborns French Collaborative Study Group. **AIDS, 7(suppl 2):49-52**, 1993.
- ROYCE, R.A.; THORP, J.; GRANADOS, J. L.; SAVITZ, D. – Bacterial Vaginosis Associated With HIV Infection in Pregnant Women From North Carolina. **J. Acq. Imm. Defic. Syndr. Hum. Retrov., 20:382-6**, 1998.
- SAADA, MATTHIEU; LE CHENADEC, JÉRÔME; BERREBI, A.; BONGAIN, A.; DELFRAISSY, JEAN-FRANÇOIS; MAYAUX, MARIE-JEANNE; MEYER, LAURENCE. – Pregnancy and progression to AIDS: results of the French prospective cohorts. **AIDS, 14:2355-60**, 2000.
- SBALQUEIRO, R.L. – HIV e Gestação: Estudo de Prevalência e Aspectos Epidemiológicos entre 436 Gestantes Atendidas no Pré-Natal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no Período de junho de 1997 à março de 1998. **RBGO, 1:56-9**, 2001.
- SCHEFFE, H. – The analysis of variance. WUILEY J. New York, 1999. 477p.

- SEMPRINE, A. E.; CASTAGNA, C.; RAVIZZA, M.; FIORE, S.; SAVASI, V.; MUGGIASCA, M.L.; GROSSI, E.; GUERRA, B.; TIBALDIS, C.; SCARAVELLI, G.; PRATI, E.; PARDI, G. – The incidence of complications after cesarean section in 156 HIV-positive women. ***AIDS***, **9**:913-7, 1995.
- SHAFFER, N.; CHUACHOOWONG, R.; MOCK, P.A.; BHADRAKOM, C.; SIRIWASIN, W.; YOUNG, N.L.; CHOTPITAYASUNONDH, T.; CHEARSKUL, S.; ROONGPISUTHIPONG, A.; CHINAYON, P.; KARON, J.; MASTRO, T.D.; SIMONDS, R.J. – Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. ***Lancet***, **353**:773-80, 1999.
- SHEARER, W.; QUINN, T.C.; LARUSSA, P.; LEW, J.F.; MOFENSON, L.; ALMY, S.; RICH, K.; HANDELSMAN, E.; DIAZ, C.; PAGANO, M.; SMERIGLIO, V.; KALISH, L. A. – Viral load and diseases progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. ***New Engl. J. Med.***, **336**:1337-42, 1997.
- SPERLING, R.S.; SHAPIRO, D.E.; MCSHERRY, G.D.; BRITTO, P.; CUNNINGHAM, B.E.; CULNANE, M.; COOMBS, R.W.; SCOTT, G.; VAN DYKE, R.B.; SHEARER, W.T.; JIMENEZ, E.; DIAZ, C.; HARRISON, D.D.; DELFRAISSY, J.; UP. – Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. ***AIDS***, **12**:1805-13, 1998.
- SZTAJNBOCK, D.; RODRIGUES, R.; SANTOS, A.L.; ABREU, T.; LAMBERT, J.; FARLEY, J.; NOGUEIRA, S. – Prevalence of HIV, Syphilis and Hepatitis B infection in 1000 Pregnant women from an inner City Hospital of Rio de Janeiro. In: THE SECOND CONFERENCE ON GLOBAL STRATEGIES FOR PREVENTION OF THE TRANSMISSION FROM MOTHER TO INFANTS. Montreal, Canada, 1999. **Abstract**. p.128. (Abstract 329).

TESS, B.H.; RODRIGUES, L.C.; NEWELL, M. L.; DUNN, D.T.; LAGO, T.D.G. – Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother- to-child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. **AIDS**, 12: 513-20, 1998.

THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS – Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, 66:305-6, 1999.

THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY – Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. **Lancet**, 339:1007-12, 1992.

THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY – Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. **AIDS**, 10:1675-81, 1996.

THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY – Is Zidovudine therapy in pregnant HIV-infected women associated with gestational age and birthweight? **AIDS**, 13:119-24, 1998.

THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY & SWISS MOTHER + CHILD HIV – Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. **AIDS**, 14: 2913-20, 2000.

THE EUROPEAN MODE OF DELIVERY COLLABORATION – Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. **Lancet**, 353:1035-9, 1999.

THE ITALIAN REGISTER FOR HIV INFECTION IN CHILDREN – Human immunodeficiency virus type 1 infection and breast milk. **Acta Paediatr**, 400(Suppl):51-8, 1994.

- VAN DE PERRE, P.; SIMONON, A.; MSELLATI, P.; HITIMANA, D.; VAIRA, D.; BAZUBAGIRA, A.; GOETHEM, C.V.; STEVENS, A.; KARITA, E.; THULL, D.S.; DABIS, F.; LEPAGE, P. – Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant: A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *New Engl. J. Med.*, **325**:593-8, 1991.
- VAN DIKE, R.B.; KORBER, B.T.; POPEK, E.; MACKEN C.; WIDMAYER, S.M.; BARDEGUEZ, A.; HANSON, I.C.; WIZNIA, A.; LUZURIAGE, K.; VISCARELLO, R.R.; WOLINSKY, S. – The ariel project: a prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, **179**:319-28, 1999.
- VASCONCELOS, M.; ROCCO, R.; SABOYA, A.; ALMEIDA, C.R.; CORTES, J.J.C. – Índice de apgar e idade gestacional no momento do parto, em recém-natos de gestantes com o vírus HIV +. *RBGO 1, (supl.1)*:174-9, 1999.
- VAYSSIÈRE, C.; MAZAUBRUN, C, D.; BRÉART, G. – Human immunodeficiency virus screening among pregnant women in France: Results from the 1995 national perinatal survey. *Am J Obstet Gynecol*, **3**:564-70, 1999.
- VIGGIANO, M.G.C.; CALPIÑEIRO, N.E.N.; SCHMALTZ, L.E.P.R.; SOUZA, G.R.; DINIZ, M.A. - Uso de Zidovudina para reduzir a Transmissão Perinatal de HIV-1. *RBGO, 1(supl.1)*:124, 1999.
- WADE, A.N.; BIRKHEAD, G.S.; WARREN, B.L.; CHARBONNEAU, T.T.; FRENCH, T.; WANG, L.; BAUM, J.B.; TESORIERO, J.M.; SAVICKI, R. – Abbreviated regimens of Zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency Virus. *New Engl. J. Med.*, **339**:1409-14, 1998.

WIKTOR, S.; EKPINI, E.; KARON, J.M.; NKENGASONG, J.; MAURICE, C.; SEVERIN, S.T.; ROELS, T.H.; KOUASSI, M.K.; LACKRITZ, E.M.; COULIBALY, I.; GREENBERG, A.E. – Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomized trial. **Lancet**, **353**:781-5, 1999.

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. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. **J. Acqu. Imm. Defic. Synd. Hum. Retrov.**, **8**:506-10, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – HIV in Pregnancy: A review. Geneva, **WHO**, 1998a. 56p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – The World Health Report – Life in the 21<sup>st</sup> century – A vision for all. Geneva, **WHO**, 1998b. 241p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – The World Health Report – Making a difference. Geneva, **WHO**, 1999.122p.

## **8. Bibliografia de Normatizações**

---

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup> ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.  
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade  
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98.

# 9. Anexos

---

## 9.1. Anexo 1 - Questionário

### Impacto das Intervenções na Redução da Transmissão Vertical pelo HIV: Experiência em uma Maternidade Brasileira de 1990 a 2000

Caso nº: [ ] [ ] [ ]      HC: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] – [ ]

#### 1. Dados de Identificação e epidemiológicos:

- 1.1. Nome: \_\_\_\_\_  
1.2. Endereço: R: \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_  
1.3. Bairro \_\_\_\_\_  
1.4. Cidade: \_\_\_\_\_  
1.5. Idade: [ ] [ ]  
1.6. Escolaridade: \_\_\_\_\_  
1.7. Cor: \_\_\_\_\_

#### 2. Situação antes do parto:

- 2.1. Gesta [ ] [ ]  
2.2. Para [ ] [ ]  
2.3. Nº de parceiros anteriores: [ ] [ ] ou ignorado [ ]  
2.4. Uso de anti retroviral(is) antes da gestação? [ ] Sim [ ] Não  
Se sim, qual(is)? \_\_\_\_\_

- 2.5. Método anticoncepcional prévio? [ ] Sim [ ] Não  
Se sim, qual(is)? \_\_\_\_\_

- 2.6. Gestação planejada? [ ] Sim [ ] Não [ ] Sem informação

#### 2.7. Qual a possível via de aquisição do HIV?

1. Parceiro HIV + [ ]    2. Parceiro bissexual [ ]    3. Parceiro promíscuo [ ]  
4. Parceiro usuário de drogas [ ]    5. Usuária de droga [ ]    6. Parceiros múltiplos [ ]  
7. Transfusão nos últimos 10 anos [ ]    8. Paciente de grupo de risco [ ]  
9. Ignorado [ ]

3. Evolução da gestação:

- 3.1. Nº de consultas pré-natal: [ ][ ] (00 se não realizou)
- 3.2. Início do pré natal: [ ][ ] semanas
- 3.3. Peso ganho durante a gravidez em kg: \_\_\_\_\_
- 3.4. Hemoglobina no 3º trimestre: [ ][ ], [ ][ ] g%
- 3.5. CD4 inicial: [ ][ ][ ][ ] células por ml
- 3.6. Data [ ][ ] - [ ][ ] - [ ][ ]
- 3.7. Carga Viral inicial: [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ] cópias por ml
- 3.8. Data [ ][ ] - [ ][ ] - [ ][ ]
- 3.9. Uso do AZT isolado na gestação? [ ] Sim [ ] Não
- 3.10. Se sim, a partir de quantas semanas? [ ][ ] semanas
- 3.11. Uso de anti retro-viral(is) na gestação: [ ] Sim [ ] Não
- 3.12. Se sim, qual(is)? \_\_\_\_\_
- 3.13. Data início [ ][ ] - [ ][ ] - [ ][ ] ou [ ][ ] semanas
- 3.14. Aceitação do tratamento: [ ] Sim [ ] Não
- 3.15. Suspensão do tratamento por intolerância: [ ] Sim [ ] Não  
Qual droga? \_\_\_\_\_
- 3.16. Último CD4 antes do parto: [ ][ ][ ][ ] células por ml
- 3.17. Data [ ][ ] - [ ][ ] - [ ][ ]
- 3.18. Última carga viral antes do parto: [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ] cópias por ml
- 3.19. Data [ ][ ] - [ ][ ] - [ ][ ]

4. Evolução do trabalho de Parto e Parto:

- 4.1. Data do parto [ ][ ] - [ ][ ] - [ ][ ]
- 4.2. Idade Gestacional no parto: [ ][ ] semanas [ ][ ] dias
- 4.3. Rotura prematura das membranas quantas horas antes do parto: [ ][ ]  
Marcar 00 se parto com bolsa íntegra.
- 4.4. AZT durante o trabalho de parto e parto: [ ] Sim [ ] Não [ ] ignorado
- 4.5. Tipo de parto: [ ] Normal [ ] Fórcepe  
[ ] Cesárea eletiva [ ] Cesárea em TP
- 4.6. Se parto normal, houve episiotomia? [ ] Sim [ ] Não [ ] cesárea
- 4.7. Se cesariana em TP, qual a indicação: \_\_\_\_\_

5. Dados do Recém-Nascido:

- 5.1. Idade pelo Capurro: [ ] [ ] semanas [ ] [ ] dias  
5.2. Peso em kg: [ ], [ ] [ ] [ ] g  
5.3. Apgar no 1º minuto: [ ] [ ]  
5.4. Apgar no 5º minuto: [ ] [ ]  
5.5. Uso de AZT pelo Recém Nascido: [ ] Sim [ ] Não [ ] ignorado  
5.6. Patologia neonatal? [ ] SIM [ ] NÃO [ ] IGNORADO  
Se sim, qual(is)? \_\_\_\_\_  
5.7. Morte perinatal? [ ] NÃO [ ] SIM: natimorto [ ] ou neomorto [ ]  
Se sim, qual idade? \_\_\_\_\_

6. Evolução do Puerpério:

- 6.1. Infecção puerperal: [ ] Sim [ ] Não [ ] ignorado  
Se sim, qual(is)? \_\_\_\_\_  
6.2. Aleitamento: [ ] Sim [ ] Não [ ] ignorado  
Se sim, quanto tempo: [ ] [ ] meses

7. Dados da Evolução do Recém Nascido (RN):

- 7.1. Nome RN: \_\_\_\_\_  
7.2. HC: : [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] – [ ]  
7.3. Resultado do último ELISA-HIV [ ] positivo [ ] negativo [ ] não fez  
7.4. Idade no último exame [ ] [ ] meses  
7.5. Resultado do último Western Blot [ ] positivo [ ] negativo [ ] não fez  
Bandas se positivo \_\_\_\_\_  
Idade no último WB [ ] [ ] meses \_\_\_\_\_  
7.6. Resultado do último PCR [ ] positivo [ ] negativo [ ] não fez  
Idade no último exame [ ] [ ] meses  
7.7. RN infectado? [ ] Sim [ ] Não [ ] ainda em seguimento  
[ ] Perda de seguimento  
Qual a idade do última avaliação? [ ] [ ] meses

8. Dados da busca ativa das crianças que não tiveram diagnóstico definido antes de abandonarem seguimento após o parto:

8.1. Idade: [ ] [ ] meses

8.2. Órfão de mãe: [ ] Sim [ ] Não

8.3. Nome e grau de parentesco do responsável? \_\_\_\_\_

8.4. 1º Elisa : [ ] Reagente [ ] Não reagente [ ] indeterminado  
data [ ] [ ]-[ ] [ ]-[ ] [ ] [ ]

8.5. 2º Elisa [ ] Reagente [ ] Não reagente [ ] indeterminado  
data [ ] [ ]-[ ] [ ]-[ ] [ ] [ ]

8.6. Resultado do 1º PCR [ ] positivo [ ] negativo [ ] não fez  
data [ ] [ ]-[ ] [ ]-[ ] [ ] [ ]

8.7. Resultado do 2º PCR [ ] positivo [ ] negativo [ ] não fez  
data [ ] [ ]-[ ] [ ]-[ ] [ ] [ ]

## **9.2. Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para crianças que abandonaram o seguimento**

### **Impacto das Intervenções na Redução da Transmissão Vertical pelo HIV: Experiência em uma Maternidade Brasileira de 1990 a 2000**

O Departamento de Tocoginecologia do CAISM/UNICAMP convida o menor pelo qual sou responsável a participar desta pesquisa que tem como proposta estudar o uso de AZT e outros remédios contra o vírus HIV e da cesareana eletiva na redução da transmissão do HIV da mãe para o filho entre mulheres atendidas no CAISM durante a gestação. Concordando em participar, o menor pelo qual sou responsável será submetido a exame clínico e coleta de sangue (2 colheres de sopa) para confirmar ou descartar sua infecção pelo HIV, no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Sei que receberei todos os resultados dos exames realizados assim como o menor terá acompanhamento e receberá orientações gerais quando necessário. Caso seja confirmada a infecção do menor pelo HIV, ele poderá dar continuidade aos tratamentos necessários no mesmo ambulatório da UNICAMP. Qualquer dúvida devo entrar em contato com Dr. Assis, fone 32533207 ou Dra Eliana, fone 37889304.

Campinas, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2001.

\_\_\_\_\_  
Nome do responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

### 9.3. Anexo 3 - Diagnóstico Clínico de Imunodeficiência Adquirida segundo definição de casos para menores de 13 anos (CDC,1994).

#### **Categoria Clínica:**

- **Categoria N – Assintomáticas:**

Ausência de sinais e/ou sintomas; ou com apenas uma das condições da categoria A.

- **Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:**

Presença de duas ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C:

- linfadenopatia (>0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- parotidite;
- infecção persistente ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

- **Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:**

- anemia (Hb<8g/dl), neutropenia (<1000/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia (<100000/mm<sup>3</sup>) por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV) antes de 1 mês;
- diarréia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus *Herpes simplex* (HSV), recorrente (mais do que dois episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zooster, com dois episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida;
- varicela disseminada ou complicada.

- **Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves:**

Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo, com exceção de LIP.

- Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, dois episódios em intervalo de 1 ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (>1 mês);
- criptococose extrapulmonar;
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistam por mais de 2 meses), em razão de:
  - a. déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
  - b. evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro específico ou atrofia cortical mantida em tomografia computadorizada ou ressonância magnética sucessiva de crânio; e
  - c. déficit motor simétrico com dois ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros.
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (criança > 1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- Mycobacterium* ou outras espécies disseminadas;
- Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida;
- síndrome de caquexia, manifestada em:
  - a. perda de peso >10% do peso anterior; ou
  - b. queda de dois ou mais percentis nas Tabelas de peso para a idade; ou
  - c. peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas; e
  - d. diarreia crônica (duração maior que 30 dias); ou
  - e. febre por 30 dias ou mais, documentada;
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primário do cérebro e outros linfomas.