

• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO PINHO MOURA

***Profilaxia em recém-nascidos na prevenção da transmissão
mãe-filho do VIH***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTOR GUSTAVO MACHADO GUIMARÃES JANUÁRIO SANTOS

MESTRE PATRÍCIA ALEXANDRA BATISTA MAÇÃO

ABRIL/2019

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. MATERIAIS E MÉTODOS	5
3. PROFILAXIA DA INFEÇÃO POR VIH EM RECÉM-NASCIDOS.....	6
3.1 Início da profilaxia.....	8
3.1.1 Risco de transmissão e duração	8
3.2 Fármacos antirretrovíricos.....	13
3.2.1 Zidovudina (AZT)	16
3.2.2 Lamivudina (3TC)	18
3.2.3 Nevirapina (NVP).....	20
3.2.4 Lopinavir/ritonavir (LPV/r).....	23
3.3 Detecção e diagnóstico da infeção por VIH no período neonatal	24
3.4 Aleitamento materno	27
3.5 Estratégias adicionais de gestão do recém-nascido exposto ao VIH	29
4. PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA PROFILAXIA E SEGUIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS COM RISCO DE INFEÇÃO VIH	30
5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	34
AGRADECIMENTOS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXO I	43
ANEXO II	44
ANEXO III	45
ANEXO IV.....	46

RESUMO

Apesar de todos os avanços realizados na últimas décadas, a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em idade pediátrica continua a ser uma realidade em todo o mundo, sendo que, atualmente, a vasta maioria dos casos é devida a transmissão mãe-filho. As estratégias preventivas, com destaque para profilaxia pós-exposição neonatal com antirretrovíricos, assumem um papel fulcral na diminuição de novas infeções, possibilitando uma oportunidade única para a eliminação desta doença em gerações futuras. O objetivo deste trabalho foi analisar as últimas publicações e recomendações internacionais, no que diz respeito às diferentes estratégias profiláticas de prevenção da transmissão do VIH mãe-filho.

Foram incluídos artigos em língua inglesa publicados desde o ano de 1994, tendo sido dada maior importância àqueles publicados desde o ano de 2010. Recomendações portuguesas e internacionais foram consultadas e incluídas na análise.

Em 1994 comprovou-se, pela primeira vez, que a zidovudina era eficaz na diminuição da transmissão do VIH, com redução de 70%, em comparação com o grupo sem intervenção terapêutica. Desde então, outras estratégias a vários níveis têm vindo a ser continuamente desenvolvidas, com o intuito de minimizar ainda mais este risco. Atualmente, se todas estas forem cumpridas, as taxas de transmissão são inferiores a 1%. Contudo, existem ainda obstáculos que devem ser ultrapassados a nível mundial, no caminho para a eliminação desta doença, tal como a heterogeneidade a nível dos diversos países, no que diz respeito a algumas intervenções específicas.

Na sequência desta análise, de forma a sistematizar a informação, foi elaborada uma proposta de revisão do protocolo de profilaxia e seguimento de recém-nascidos expostos ao VIH materno.

Palavras-chave: HIV, recém-nascido, transmissão de mãe para filho, profilaxia, antirretrovirais.

ABSTRACT

Despite all the the advances in the last decade, particularly in developed countries, pediatric Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is still a reality all across the world and the large majority of cases is due to mother-to-child transmission. Preventive strategies, namely neonatal post-exposure prophylaxis with anti-HIV drugs, have a crucial role in the reduction of new infections, allowing an unique opportunity to eliminate this disease in future generations. The aim of this review is to analyze the latest findings and international recommendations regarding the different strategies for preventing mother-to-child transmission of HIV.

We performed a literature search on the online libraries and articles in English since the year 1994 were included and we gave a higher degree of importance to the ones published since the year 2010. Portuguese and international guidelines were searched and included in the analysis.

In 1994, for the first time, it was proven that zidovudine was effective in reducing mother-to-child transmission of HIV, in a rate of 70%, compared to a group without therapeutic intervention. Since then, multiple other strategies on various levels have been continuously developed with the aim of further reducing this risk. Nowadays, if these are correctly put to practice, rates of vertical transmission can be lower than 1%. However, there are still many obstacles that must be overcome globally, in order to eliminate this disease. Heterogeneity between countries in regards to specific interventions also exists.

We also propose a review of the protocol for prophylaxis and management to be used in neonates exposed to maternal HIV infection.

Keywords: HIV, newborn, mother to child transmission, prophylaxis, anti-HIV drugs.

1. INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é um lentivírus, da família *Retroviridae*, que pode ser transmitido por contacto sexual e/ou contacto com fluidos corporais. Trata-se de um vírus de RNA de cadeia única, que causa depleção de linfócitos T CD4⁺. Com a diminuição progressiva da contagem total de linfócitos T CD4⁺, há uma diminuição consequente da capacidade de resposta imunitária mediada por células e o hospedeiro torna-se mais suscetível a infeções oportunistas e processos neoplásicos, entre outras doenças. O estadió avançado da infeção por VIH denomina-se Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e define-se, por norma, a partir de uma contagem de células T CD4⁺ inferior a 200/μL. (1)

De acordo com as últimas estatísticas da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2015, aproximadamente 36,7 milhões de pessoas vivem com o VIH/SIDA, com cerca de 2,1 milhões de novas infeções anuais, em todo o mundo. Estima-se que, atualmente, dentro deste grupo de pessoas, 17,8 milhões sejam mulheres e 1,8 milhões sejam crianças, com menos de 15 anos. (1)(2)(3)

Em Portugal, em 2017, foram diagnosticados 886 novos casos de infeção por VIH. Estes novos diagnósticos ocorreram maioritariamente em homens (71,4%). A idade à data do diagnóstico situava-se entre 15-29 anos para 23,5% dos casos, 30-49 anos para 47,1% dos casos e foi igual ou superior a 50 anos em 28,9% dos casos. Apenas 0,5% das novas infeções correspondem a crianças com menos de 15 anos. 33,8% dos indivíduos com novas infeções por VIH diagnosticadas em 2017 nasceram fora de Portugal. (4)

A transmissão por contacto heterossexual foi a mais frequente (60,6%), seguida pela transmissão por relações sexuais entre homens (36,9%). A transmissão associada ao consumo de drogas por via endovenosa aconteceu em apenas 1,5% dos casos. (4)

O diagnóstico precoce da infeção por VIH é uma prioridade do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA, tendo justificado investimento em iniciativas que promovem o acesso ao teste rápido de rastreio da infeção por VIH. Apesar destes esforços, Portugal apresentou em 2016 elevadas taxas de diagnósticos tardios, superiores às da União Europeia. (4) Neste sentido, importa melhorar as estratégias implementadas, de modo a melhorar os resultados no diagnóstico precoce da infeção. Tendo em conta os custos e a difícil acessibilidade, bem como

os problemas na adesão à terapêutica farmacológica da infeção, realça-se a importância extrema das medidas de prevenção primária.

Apesar da infeção por VIH ser atualmente incurável, a terapêutica antirretrovírica combinada (TARc), que consiste em combinações específicas de fármacos antirretrovíricos (ARV), constituiu um progresso tremendo no campo da Medicina, na medida em que permite limitar a progressão da doença, bem como prevenir a sua transmissão a terceiros (nomeadamente, a transmissão mãe-filho). (1)

Atualmente, a infeção por VIH em recém-nascidos (RN), ocorre quase exclusivamente por transmissão mãe-filho, sendo que das causas de infeção por VIH em idade pediátrica, esta é de longe a mais prevalente. A exposição e transmissão do vírus podem ocorrer durante a gravidez (por via transplacentar), durante o parto (sendo esta a via de transmissão mais comum) ou após o nascimento. (5)(6) Por esta razão, é importante assegurar que todas as grávidas infetadas por VIH sejam adequadamente tratadas, e que todos os RN expostos ao VIH sejam submetidos a um regime profilático pós-exposição de forma a minimizar o risco de transmissão vertical. As estratégias de prevenção da transmissão mãe-filho do VIH assumem, portanto, um papel fundamental na diminuição global do número de crianças infetadas por VIH, com a possibilidade única de eliminar esta doença nas gerações futuras. (2)

Apesar de todas as medidas que têm vindo a ser implementadas, a transmissão mãe-filho do VIH continua a ser uma realidade, com o aparecimento anual de aproximadamente 240.000 novos casos em todo o mundo, de acordo com as estatísticas do Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). (7) A grande maioria destes casos verificou-se em países economicamente menos desenvolvidos, onde por várias razões existem ainda muitos desafios ao nível da educação e implementação das atitudes clínicas e de saúde pública. (8)(9)

Face à importância deste tema, pretende-se, com este trabalho, fazer uma revisão descritiva dos ensaios clínicos mais recentes e respetivos achados, à luz das recomendações nacionais e internacionais atuais, no que diz respeito às diferentes estratégias de profilaxia em RN, na prevenção da transmissão mãe-filho do VIH. Pretende-se também propor uma revisão do protocolo para iniciação da profilaxia e acompanhamento de RN expostos ao VIH, para utilização em Portugal, nomeadamente nas maternidades da Região Centro e no Hospital Pediátrico de Coimbra.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O tema foi revisto nas bases de dados eletrónicas PubMed (Medline), Embase, UpToDate, bem como a central de registos de ensaios clínicos da Cochrane (Central), com recurso aos termos de pesquisa “neonatal HIV prophylaxis”, “PMTCT”, “neonatal antiretrovirals”, “efficacy”, “safety” e “adverse effects”. As pesquisas efetuadas forneceram mais de 1000 referências, cujos resultados foram restringidos, numa fase inicial, a artigos publicados desde o ano de 1994, escritos em língua inglesa. Numa segunda fase, os artigos foram restringidos com base no título e resumo e com base na qualidade do conteúdo, nomeadamente materiais e métodos, resultados e conclusões. Foi dada mais relevância e prioridade a artigos publicados a desde 2010, dada a rápida e constante atualização da investigação clínica nesta área, tendo, no entanto, sido consultados alguns estudos mais antigos pela sua importância histórica. Foram consultadas todas as normas do plano nacional para a infeção VIH/SIDA, inseridas na plataforma da Direção Geral de Saúde, bem como normas internacionais de outros países, nomeadamente Reino Unido e Estados Unidos da América.

3. PROFILAXIA DA INFEÇÃO POR VIH EM RECÉM-NASCIDOS

A transmissão mãe-filho é, como foi referido, a causa principal de infeção por VIH em idade pediátrica. Esta pode ocorrer de três formas diferentes. Em primeiro lugar, a transmissão *in utero*, que está principalmente relacionada com patologia obstétrica, nomeadamente processos inflamatórios, que comprometam a integridade da placenta ou membranas amnióticas, com passagem de material vírico para o feto. A presença de infeções maternas, nomeadamente infeções do trato urinário, também estão relacionadas com o aumento da transmissão *in utero* do VIH. Em segundo lugar, a transmissão intraparto, que é a via de transmissão mais frequente e ocorre devido ao contacto entre as membranas mucosas do RN e o sangue e secreções do canal de parto. Em grávidas que não realizaram TARc, o tempo de rotura de membranas tem um efeito facilitador da transmissão vertical do VIH, sendo que o risco de transmissão é mais significativo a partir das quatro horas. Em terceiro lugar, a transmissão via aleitamento materno, que pode ocorrer no período pós-parto e será discutida adiante. (5)(6)(10)

Várias estratégias baseadas em estudos clínicos têm sido aplicadas, de forma a prevenir a transmissão perinatal do VIH. Nas últimas décadas, verificou-se um avanço significativo na redução das taxas de transmissão mãe-filho, devido a uma combinação de vários fatores. Entre eles, a disponibilização de meios laboratoriais para rastreio, diagnóstico e monitorização do estado da infeção por VIH; bem como o fornecimento de fármacos ARV para profilaxia e tratamento às instituições de cuidados de saúde públicas. (6)

O aumento da informação disponível, a educação da população sobre os riscos e os meios de transmissão da infeção e outras intervenções, tais como o rastreio universal do VIH durante a gestação, a utilização de antirretrovíricos em regime *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) em todas as grávidas infetadas, profilaxia com ARV (antirretrovíricos) a todos os RN expostos ao VIH, cesareana eletiva para mulheres que não atingiram os níveis ideais de supressão vírica perto do parto e a evicção do aleitamento materno, levaram a uma drástica redução do número de crianças infetadas pelo VIH, particularmente em países desenvolvidos, onde as taxas de transmissão perinatal diminuíram para 1% ou menos. (5)(9)(11)

A abordagem mais adequada para a prevenção da infeção por VIH em idade pediátrica deve incluir as seguintes componentes principais: a prevenção primária da infeção por VIH; o rastreio de rotina em todas as grávidas, de acordo com a Circular Normativa 01/DSMIA, de 04/02/04, se

necessário com determinação da carga vírica, perante suspeita de infeção primária aguda durante a gravidez; a prevenção de gravidezes indesejadas em mulheres infetadas por VIH através da contraceção; cumprimento da terapêutica ARV materna, de acordo com os protocolos obstétricos; cesareana eletiva para todas as grávidas com carga vírica superior a 1000 cópias/mL; o fornecimento de cuidados e tratamento contínuos a todos os RN de mães infetadas por VIH; a evicção do aleitamento materno; a quimioprofilaxia com ARV em RN expostos ao VIH no período perinatal. Oportunidades perdidas de prevenção, que se traduzem no incumprimento de qualquer um destes parâmetros, vão aumentar o risco de transmissão mãe-filho do VIH (anexo I). (8)

Para tal, é necessário diagnosticar atempadamente os casos de infeção por VIH, fornecer terapêutica antiretroviral a todas as mulheres com critérios para tratamento da infeção primária por VIH; iniciar profilaxia da transmissão mãe-filho do VIH em todas as grávidas infetadas independentemente de terem, ou não, critérios para tratamento da infeção primária; assim como proporcionar terapêutica ARV profilática a todos os RN de mães infetadas por VIH. (12)

A profilaxia com ARV em RN constitui um dos pilares principais da prevenção da transmissão mãe-filho do VIH. Com base em ensaios clínicos, demonstrou-se que a profilaxia neonatal é um componente importante da prevenção da transmissão vertical do VIH quando a mãe realizou TARc durante a gestação, e é absolutamente fundamental quando a mãe não o fez. (8) A base da eficácia da profilaxia neonatal com ARV é o facto de esta funcionar, simultaneamente, como profilaxia pré-exposição (quando se prevê que vá haver contacto com o VIH, como no caso das mães que optam por realizar aleitamento materno) e profilaxia pós-exposição (na eventualidade de haver transmissão transplacentar do vírus durante a gravidez, ou contacto com fluidos maternos infetados: sangue ou secreções genitais durante o parto). (13) Desta forma, a profilaxia protege o RN da infeção pelo VIH, na eventualidade de este ter entrado na sua circulação por transfusão materno-fetal (*in utero*) ou no caso de ter havido ingestão de secreções infetadas, durante a passagem do RN no canal de parto.

3.1 Início da profilaxia

A profilaxia deve realizar-se em todos os RN de mães diagnosticadas com infeção por VIH e deve ser iniciada o mais precocemente possível, nas primeiras 4-12 horas de vida, de acordo com as Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2, publicadas em 2015 (*Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA*). (14) A janela de tempo de quatro horas após o parto para iniciar a profilaxia no RN é consensual. (5) O benefício de iniciar a terapêutica precocemente na vida do RN prende-se com a diminuição dos níveis circulantes de DNA vírico e com a degradação das reservas víricas de VIH, o que permite um melhor controlo da infeção (Anexo II). (9) Não existem atualmente dados que permitam definir com segurança o quão tarde se pode iniciar a profilaxia pós-exposição sem que haja comprometimento da eficácia. (11) De acordo com o Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA, é pouco provável que o início da profilaxia após as primeiras 48 horas de vida tenha algum benefício na prevenção da transmissão do VIH mãe-filho. (14) O esquema profilático a instituir vai depender do risco de transmissão mãe-filho do VIH (elevado ou baixo), que deve ser determinado com base nos dados da história clínica, obstétrica e neonatal e na quantificação da carga vírica materna.

3.1.1 Risco de transmissão e duração

Um dos primeiros trabalhos que demonstrou a eficácia dos ARV na prevenção da transmissão perinatal do VIH (*Pediatric AIDS Clinical Trial Group - PACTG 076*), utilizou um regime profilático pós-parto de AZT (zidovudina) com duração de seis semanas em RN de mães infetadas por VIH. (8)(15) Esta duração da profilaxia em RN foi, durante vários anos, aplicada mundialmente. Contudo, foi demonstrado que um regime de quatro semanas, não só é igualmente eficaz na diminuição da taxa de transmissão mãe-filho do VIH, como está associado a uma diminuição da toxicidade farmacológica e efeitos adversos, nomeadamente a nível hematológico. Além disso, facilita uma redução dos custos terapêuticos e um aumento da adesão. (16)

Assim, a duração atual recomendada do regime profilático pós-exposição é de quatro semanas, na maioria dos países desenvolvidos. A profilaxia neonatal realiza-se em regime de monoterapia com AZT, nos casos em que há baixo risco de transmissão vertical, ou seja, quando a mãe realizou TARc durante a gestação, com adesão à terapêutica e apresenta níveis

de carga vírica indetetáveis ou inferiores a 1000 cópias/mL, na ausência de outros fatores de risco para transmissão mãe-filho relacionados com complicações da gravidez (como a ocorrência de descolamento placentar, hemorragia ou corioamnionite, presença de úlceras genitais ou infeções sexualmente transmissíveis). (17) A dose recomendada de AZT para RN de termo, é de 4mg/kg, de 12 em 12 horas, *per os* (*po*). Em RN pré-termo, entre as 30 a 34 semanas de idade gestacional (IG), utiliza-se 2mg/kg de 12/12h, *po*, durante duas semanas, seguido de 3mg/kg 12/12h, *po*, durante mais duas semanas. Em RN com IG inferior a 30 semanas, utiliza-se uma dose de AZT de 2mg/kg de 12/12h, *po*, durante quatro semanas. (14)

Um estudo realizado na Alemanha, em 2013, em 114 RN expostos ao VIH, avaliou a eficácia e a segurança de um regime de AZT pós-natal durante duas semanas em situações de baixo risco de transmissão. Neste ensaio um total de 70 RN (com critérios de baixo risco de transmissão) recebeu profilaxia com AZT durante duas semanas. Destes 114, nove apresentavam critérios de elevado risco de transmissão do VIH. Exceptuando o grupo de 70 RN submetidos a duas semanas de profilaxia, todos os restantes foram medicados consoante o seu grupo de risco, de acordo com os protocolos clínicos em uso na altura (de realçar, foi utilizado um regime de AZT de quatro semanas para os restantes RN de baixo risco). Os resultados demonstraram que no total, a taxa de transmissão do VIH foi 1,8%, ou seja, dois em 114 RN ($p < 0,05$). Dentro do grupo de 70 RN submetidos a duas semanas de profilaxia, a taxa de transmissão do VIH foi 1,4%, ou seja, um caso de transmissão ($p < 0,05$). A principal conclusão prende-se com a eficácia que se obteve com um regime curto de AZT, especialmente em RN de mães que se apresentaram com TARc estável e supressão vírica eficaz. (18)

Com base neste ensaio e em estudos de coorte realizados na Europa, que indicam que o risco de transmissão do VIH permanece reduzido, caso a TARc materna tenha sido iniciada pelo menos 10 semanas antes do parto, perante valores de carga vírica bem controlados (19), as normas da BHIVA (*British HIV Association*) revistas em 2018, definiram um grupo de “muito baixo risco de transmissão”. Este grupo inclui mães que iniciaram TARc mais de 10 semanas antes do parto, que apresentam uma carga vírica inferior a 50 cópias/mL, nas duas avaliações mais recentes durante a gravidez e antes do parto, e uma carga vírica inferior a 50 cópias/mL às 36 semanas de gestação ou depois. Se todas estas condições estiverem presentes, os RN terão indicação para um regime pós-exposição com duração de duas semanas. (11)

Verifica-se que a carga vírica materna está intimamente relacionada com o risco de transmissão perinatal do VIH, na medida em que valores mais baixos estão associados a um menor risco e vice-versa. Considera-se que valores séricos de RNA vírico inferiores a 1000 cópias/mL estão associados, de forma geral, a um baixo risco de transmissão. (11)(14)(20) Num ensaio clínico realizado em 8075 mulheres infetadas por VIH, que foram submetidas a TARc anteparto entre 2000 e 2011, as taxas de transmissão perinatal do VIH, foram quatro vezes superiores para mulheres com carga vírica entre 50 e 400 cópias/mL no momento do parto, comparado com aquelas que apresentavam valores inferiores a 50 cópias/mL. Houve transmissão mãe-filho do VIH em 1,5% dos casos, em que a carga vírica materna durante o parto se encontrava entre 50 e 400 cópias/mL, em comparação com 0,3%, nos casos em que a carga vírica materna durante o parto foi inferior a 50 cópias/mL ($p < 0,001$). A taxa de transmissão do VIH foi 2,8% entre as mulheres que tinham valores de carga vírica superiores a 400 cópias/mL ($p < 0,001$). Estes dados apoiam a utilização de terapêutica ARV com o objetivo de se obter uma supressão vírica completa (carga vírica indetetável), para diminuir o risco de transmissão perinatal do VIH. Também é realçado o facto de que as mulheres com carga vírica muito baixa, mas detetável no momento do parto, podem transmitir o VIH aos seus filhos, apesar deste risco ser reduzido. Por isso, recomenda-se a utilização de TARc em todas as grávidas, para prevenção da transmissão mãe-filho do VIH, independentemente dos valores de carga vírica materna. (21)

Definem-se como casos de alto risco de transmissão do VIH, os RN cujas mães iniciaram TARc menos de quatro semanas antes do parto; que se apresentam em trabalho de parto sem ter realizado TARc durante a gravidez; que se apresentam pela primeira vez em trabalho de parto, com carga vírica desconhecida; que se encontram com carga vírica superior a 1000 cópias de RNA/mL, apesar de terem recebido TARc durante a gestação, que nunca realizaram TARc durante a gravidez nem durante o parto e que foram diagnosticadas com infeção por VIH nas primeiras 48 a 72 horas após o parto. (14)

Os três principais grupos de risco para transmissão da infeção por VIH, associados ao maior número de casos de transmissão vertical são aqueles em que a infeção primária materna ainda não foi diagnosticada, os casos em que a infeção materna primária foi contraída durante o período de gravidez ou amamentação e, por fim, os casos em que existe difícil acesso ou má adesão à terapêutica com ARV (2) Incluem-se também, neste grupo de alto risco, os RN de mães que: realizaram TARc anteparto mas não receberam profilaxia intraparto; adquiriram infeção primária por VIH durante a gravidez; apresentaram-se em trabalho de parto com tempo

de rotura de membranas superior a quatro horas, sem terem realizado TARc; ou sofreram complicações que causaram hemorragia genital ou uterina durante o parto e/ou a gravidez, com contacto entre fluidos maternos contaminados e as mucosas da criança. A presença de qualquer um destes fatores de risco implica ponderar a utilização de um regime profilático combinado. (1)(5)(10)

Em crianças cujo estado VIH materno seja desconhecido após o nascimento, deve realizar-se teste virológico à mãe e/ou ao RN e iniciar imediatamente profilaxia combinada, conforme os casos de alto de risco de transmissão. (17)

Um ensaio clínico controlado e randomizado publicado em 2012, em RN com menos de 48 horas de vida, de mães que não receberam TARc durante a gravidez, procurou estudar a relação entre a eficácia e os efeitos adversos de três regimes terapêuticos diferentes. O primeiro grupo recebeu AZT em monoterapia durante seis semanas, o segundo grupo foi submetido a profilaxia com AZT (seis semanas) associada a nevirapina (NVP), três doses durante a primeira semana, e o terceiro grupo recebeu AZT (seis semanas), associada a lamivudina (3TC) e nelfinavir durante duas semanas. Verificou-se que a taxa de transmissão do VIH foi duas vezes superior no grupo submetido ao esquema monoterapêutico, comparativamente aos esquemas combinados. Não se verificaram diferenças significativas na taxa de transmissão de VIH entre os dois grupos que receberam terapêutica combinada, no entanto, a taxa de neutropenia foi significativamente superior no grupo que recebeu AZT associada a 3TC e nelfinavir. (19) Estes resultados permitiram confirmar a maior eficácia e viabilidade dos regimes terapêuticos combinados em RN com alto risco de transmissão do VIH, em comparação com AZT em monoterapia. A importância deste trabalho prende-se com o facto de se tratar do único estudo clínico randomizado existente que avalia, em RN com alto risco de transmissão do VIH, a eficácia de diferentes regimes ARV combinados na prevenção da infeção neonatal por VIH. (17) Este estudo levou, também, à atualização das recomendações americanas referentes ao tratamento de RN expostos ao VIH, cujas mães não receberam TAR anteparto, tendo passado a recomendar-se a terapêutica combinada com três doses de NVP durante a primeira semana de vida, adicionalmente à terapêutica com AZT. (8)

Assim, de acordo com as recomendações da *U.S. Department of Health and Human Services* (USDHHS), nos Estados Unidos, realiza-se profilaxia em regime combinado duplo, com AZT associada a NVP (uma dose antes das 48h de vida, seguida de outra dose 48h após a primeira

e uma terceira dose, 96h após a segunda) em situações de elevado risco de transmissão do VIH. Outra opção, cada vez mais aplicada nestes casos de elevado risco, é a utilização de um regime triplo, com AZT, 3TC e NVP durante seis semanas. A maioria dos especialistas opta por descontinuar a NVP e/ou a 3TC após duas semanas, caso o teste virológico do RN se revele negativo. A AZT é geralmente administrada até às seis semanas. As doses recomendadas de AZT são 4mg/kg de 12/12h (em ambos os regimes) e de 3TC é 2mg/kg de 12/12h, aumentando para 4mg/kg de 12/12h a partir das quatro semanas de vida. A dose de NVP varia de acordo com o regime aplicado. No regime duplo, utilizam-se doses fixas de 8mg (para RN com peso inferior a 2kg) e 12mg (para RN com peso superior a 2kg); no regime triplo, utiliza-se uma dose de NVP de 6mg/kg, de 12/12h. Todas as doses farmacológicas indicadas correspondem às formulações para via oral. (17)(20)

Relativamente aos dois regimes combinados recomendados pela USDHHS para utilização em situações de elevado risco de transmissão, não existem estudos comparativos que permitam afirmar qual deles é o mais eficaz. A decisão de se aplicar um ou outro esquema, deve ser tomada com auxílio de um pediatra especializado em infeção por VIH, devendo ser ajustada caso a caso, face ao risco de transmissão do VIH e aos potenciais efeitos adversos da terapêutica. (17)

Por outro lado, em Portugal, nas situações em que existe um elevado risco de transmissão vertical do VIH, recomenda-se profilaxia neonatal em regime combinado, com AZT + 3TC durante quatro semanas, associado a NVP durante duas semanas. A dose recomendada de AZT é 4mg/kg de 12/12h, de 3TC é 2mg/kg de 12/12h e de NVP é 2mg/kg de 24/24h durante a primeira semana de vida, e 4mg/kg de 24/24h durante a segunda semana. (14)

3.2 Fármacos antirretrovíricos

Os RN apresentam diferenças, relativamente às crianças mais velhas e adultos, ao nível da absorção, metabolismo e eliminação de fármacos. Fatores como os padrões dietéticos específicos do RN, a imaturidade do tubo digestivo e da atividade enzimática, influenciam a absorção farmacológica. Durante os primeiros meses de vida, verifica-se um desenvolvimento significativo ao nível da função hepática e renal, o que se traduz em alterações concomitantes ao nível do metabolismo e excreção de fármacos. (22)(23)(24) Por este motivo, apesar dos ARV serem um elemento fundamental na profilaxia e terapêutica pós-exposição em RN, existe uma escassez de informação, no que diz respeito à farmacocinética e segurança dos agentes atualmente disponíveis, o que dificulta a formulação de doses adequadas para utilizar neste grupo etário. (11)(25)

Um aspecto importante a ter em conta, é que cerca de 20% dos RN expostos ao VIH são prematuros e/ou leves para a idade a gestacional. (22) O risco de transmissão intraparto do VIH nestes RN é maior, uma vez que há uma exposição *in utero* mais curta à TARc antenatal, associada a maior imaturidade das membranas mucosas. Além disso, ainda existe pouca informação relativamente às doses profiláticas e terapêuticas adequadas para todos os ARV, excepto a AZT em RN pré-termo. (25) Assim, as doses profiláticas utilizadas em RN pré-termo ou com baixo peso à nascença, devem ser individualizadas e ajustadas face a cada caso, tendo em conta as bandas de peso definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para cada fármaco que se pretende utilizar. (26)

As doses farmacológicas devem ter conta a eficácia (isto é, a capacidade de supressão vírica), bem como a segurança (minimização dos efeitos secundários e da toxicidade). Doses demasiado baixas não permitem uma supressão vírica adequada e contribuem para a resistência farmacológica aos ARV, o que põe em causa a utilização dos mesmos em gerações futuras. Doses demasiado elevadas vão aumentar a incidência de toxicidade e efeitos secundários. Assim, realça-se a importância da investigação clínica na obtenção de dados relativamente aos diferentes ARV, para adaptar os regimes pós-exposição às necessidades profiláticas e terapêuticas na população de RN expostos ao VIH. (22)

Ainda não há muita informação disponível em relação à segurança de regimes ARV combinados em RN. Uma vez que os ARV são, habitualmente, administrados em regime

combinado, é difícil inferir uma associação objectiva entre os efeitos adversos e os fármacos causadores específicos. Assim, é sempre importante manter uma vigilância clínica estreita, de forma frequente e a longo prazo, dos doentes submetidos a profilaxia combinada com ARV.

Como já foi referido, a profilaxia combinada é aplicada em situações de alto risco de transmissão do VIH. Um importante ensaio clínico realizado em 1984 com RN cujas mães não realizaram TARc durante a gravidez (alto risco de transmissão) comparou a eficácia e a segurança relativa entre três regimes diferentes. Um grupo recebeu um regime duplo de AZT com NVP (n=562), outro grupo recebeu um regime triplo de AZT + 3TC com nelfinavir (n=556) e o terceiro grupo foi submetido a um regime monoterapêutico com AZT (n=566). Globalmente, a taxa de transmissão do VIH foi de 11% (61 crianças) no grupo monoterapêutico, 7,1% (39 crianças) no grupo submetido ao regime duplo e 7,4% (40 crianças), no grupo submetido ao regime triplo ($p=0,03$). A taxa de incidência de neutropenia laboratorialmente significativa foi de 27,5% no grupo com regime triplo, 14,9% no grupo com regime duplo e 16,4% no grupo monoterapêutico ($p<0,001$). Concluiu-se que as vantagens da utilização de regimes combinados se sobrepunham largamente ao risco de toxicidade, constituindo um elemento fundamental para a profilaxia do VIH em situações de alto risco de transmissão. (27)

Um estudo clínico retrospectivo, publicado em 2016, comparou, em RN com alto risco de transmissão mãe-filho do VIH, as diferenças ao nível da toxicidade hematológica e dos parâmetros de crescimento, de três regimes ARV combinados diferentes (n=148), relativamente a um regime monoterapêutico com AZT (n=145). Os regimes combinados avaliados consistiram em AZT + 3TC, associado a nelfinavir, NVP, ou LPV/r (Lopinavir/ritonavir). O impacto da profilaxia combinada nos parâmetros hematológicos foi determinado pela comparação dos valores laboratoriais de hemoglobina e da contagem total de neutrófilos com o grupo monoterapêutico, ao primeiro, segundo e sexto meses de vida. Os valores registados de hemoglobina foram, no geral, mais baixos nos grupos submetidos a profilaxia combinada, numa média de 2,07g/L, durante este período de seis meses. A análise de subgrupos permitiu identificar que os esquemas baseados em LPV/r eram aqueles que, de todos, estavam associados a valores de hemoglobina mais diminuídos. Neste ensaio, não foram identificadas diferenças na contagem total de neutrófilos entre os grupos submetidos a regime combinado e o grupo monoterapêutico, durante o período de seis meses de monitorização laboratorial. Para determinar o efeito dos regimes profiláticos combinados no crescimento, foram registadas as medidas do peso, comprimento e perímetro craniano de todas as crianças imediatamente após o

nascimento, ao primeiro mês de vida e ao sexto mês de vida. Globalmente, não foram verificadas diferenças absolutas significativas nos parâmetros de crescimento entre os grupos submetidos a TARc e o grupo submetido a AZT em monoterapia. Este estudo demonstrou que os regimes combinados, além de eficazes na diminuição da transmissão do vírus, são bem tolerados. No entanto, realça-se a importância de manter uma vigilância laboratorial destas crianças, tendo em conta o risco de anemia e neutropenia, e outros possíveis efeitos adversos. (28)

Um desafio atual, relacionado com a utilização de ARV em RN, prende-se com o risco emergente de resistência vírica. A resistência aos ARV desenvolve-se quando ocorre replicação vírica sob concentrações farmacológicas subterapêuticas, que se pode atribuir a vários fatores como má adesão terapêutica, maturação e alterações que ocorrem a nível digestivo, renal e hepático nas primeiras semanas de vida do RN e que levam a variações na farmacocinética dos ARV e limitação ao nível de formulações farmacológicas disponíveis para serem administradas em contexto pediátrico. Assim, realça-se a importância de quando possível, efetuar a monitorização frequente da carga vírica plasmática nos casos submetidos a regimes ARV, de modo a avaliar a resposta à terapêutica. Em meios onde existam condições económicas e tecnológicas que o permitam, é recomendada a realização de um teste de resistência vírica por genótipo e/ou fenótipo em todas as crianças com teste de VIH positivo à nascença, de forma a determinar a suscetibilidade à terapêutica ARV. (24)(29)

Os fármacos atualmente utilizados em primeira linha para profilaxia e tratamento da infeção por VIH, que possuem informação disponível no que diz respeito à farmacocinética, eficácia, segurança e doseamento adequado no período neonatal, serão descritos adiante.

3.2.1 Zidovudina (AZT)

A zidovudina é recomendada para profilaxia e tratamento da infeção por VIH desde o primeiro dia de vida. É o único ARV para o qual existe informação suficiente, relativamente à farmacocinética, eficácia e segurança em crianças expostas ao VIH no período perinatal, e para o qual foram elaboradas recomendações para o doseamento em RN de termo e pré-termo. (22)

O primeiro grande estudo, publicado em 1994, que avaliou os efeitos da utilização de AZT em 409 mulheres grávidas infetadas por VIH e 415 RN (PACTG 076), demonstrou resultados revolucionários no campo da prevenção da transmissão mãe-filho do VIH. Os participantes foram divididos em dois grupos, um grupo placebo (controlo), e um grupo submetido a profilaxia com AZT no período anteparto (das 14 às 34 semanas de gestação), intraparto e pós-parto (os RN receberam uma dose oral de 2mg/kg, de seis em seis horas, durante seis semanas e não receberam aleitamento materno). Comparou-se a taxa de transmissão mãe-filho do VIH aos 18 meses após o nascimento, em ambos os grupos. Verificou-se que a taxa de transmissão vertical foi de 8,3% no grupo AZT, comparativamente a 25,5% no grupo placebo, o que corresponde a uma redução relativa de 67,5% na taxa de transmissão mãe-filho do VIH ($p=0,03$ para a comparação entre ambos os grupos, aos 18 meses). Ao todo, 10 crianças do grupo submetido a profilaxia com AZT e 40 crianças do grupo placebo, foram infetadas pelo VIH. Não se verificaram efeitos secundários significativos em nenhum dos grupos. Os resultados deste estudo foram rapidamente divulgados, tendo servido como base científica para inúmeros outros estudos clínicos, entretanto realizados. (8)(15)

Não existe uma correlação directa entre o aumento da dose de zidovudina e o aumento da concentração intracelular da sua forma ativa, zidovudina-trifosfato (o que implica que um aumento da dose deste fármaco não está, necessariamente associado a um aumento da sua biodisponibilidade) (30), pelo que a OMS recomenda uma dose simples de 4mg/kg de 12/12 horas, a todos os RN de termo expostos ao VIH no período perinatal. (26)

Os RN pré-termo apresentam uma taxa de eliminação de AZT diminuída, devido a imaturidade da função renal. Entre as 30 e as 35 semanas de IG (idade gestacional), está prevista uma dose profilática de 2mg/kg de 12/12h durante as duas primeiras semanas de vida, seguida de uma dose de 3mg/kg de 12/12h, até à sexta semana de vida. Em RN com IG inferior a 30

semanas, é utilizada uma dose profilática de 2mg/kg de 12/12h durante as primeiras quatro semanas de vida. (20)(24)

A AZT é o único ARV com indicação para administração endovenosa em RN de termo ou pré-termo com comprometimento da via entérica. (11)(22)(25) No caso de ser necessário recorrer à formulação endovenosa, utiliza-se AZT concentrada a 10mg/mL, numa dose de 1,5mg/kg de 6/6h em RN de termo e 1,5mg/kg de 12/12h em RN pré-termo. (24)

Os principais efeitos adversos da terapêutica com AZT prendem-se com a toxicidade hematológica, pela supressão da medula óssea, que se traduz em anemia e, menos frequentemente, leucopenia. Estes efeitos foram descritos em menos de 10% das crianças submetidas a terapêutica com este fármaco (24)(31). A anemia é, na maioria dos casos, assintomática e auto-limitada, com resolução pelos três meses de idade. (32) Pode também ocorrer náuseas e vômitos. (24) A ocorrência de efeitos adversos aumenta com a duração do regime terapêutico de AZT (33), verificando-se uma maior taxa de incidência a partir da quarta semana de administração. (34) Os regimes com AZT em monoterapia, assim como os regimes combinados baseados em AZT são de forma geral, seguros para a profilaxia de RN expostos ao VIH no período perinatal, apresentando uma baixa incidência de efeitos adversos significativos (que obriguem a descontinuar a terapêutica). (35)

3.2.2 Lamivudina (3TC)

A lamivudina é o segundo fármaco com mais experiência no campo da profilaxia neonatal da infeção por VIH. (20) Atualmente, constitui um elemento fundamental da terapêutica combinada de primeira linha para prevenção e tratamento da infeção por VIH, tendo apresentado resultados favoráveis ao nível da eficácia e perfil de segurança em vários ensaios clínicos. No entanto, é importante ter em consideração que devido ao facto de este fármaco ser quase sempre utilizado em combinação com outros ARV, não existem estudos que tenham avaliado a eficácia e segurança da lamivudina em RN em monoterapia para prevenção da infeção por VIH. (36)

Com o objetivo de avaliar a eficácia da 3TC na prevenção da transmissão mãe-filho do VIH, foi realizado um ensaio clínico, no qual participaram 445 mulheres grávidas infetadas por VIH (das quais nasceram 452 crianças), que foram submetidas a um regime profilático que consistia em AZT (anteparto, intraparto e pós-parto, durante as primeiras seis semanas de vida, de acordo com o protocolo utilizado no estudo PACTG 076), em combinação com 3TC, que foi administrada em duas doses diárias às grávidas, desde as 32 semanas de gestação até ao parto e, posteriormente, aos RN, numa dose oral de 2mg/kg, durante as primeiras seis semanas de vida (grupo AZT + 3TC). Neste estudo, foi utilizado um controlo histórico, para o qual foram seleccionadas 899 mães infetadas por VIH e respetivos 910 RN. Os pares mãe-filho que constituíram o grupo controlo foram submetidos a um regime profilático monoterapêutico, com AZT anteparto, intraparto, e pós-parto (ao RN), durante seis semanas, também de acordo com o protocolo utilizado no estudo PACTG 076. Concluído o regime profilático no grupo experimental, foram avaliadas a taxa de transmissão do VIH e a segurança, em termos de efeitos secundários. Os principais resultados apresentam-se descritos na tabela 1 (anexo III). Verificou-se uma taxa de transmissão mãe-filho do VIH significativamente menor no grupo AZT + 3TC, contudo este regime apresentou uma maior incidência de efeitos adversos (os mais prevalentes foram anemia e neutropenia), em comparação com grupo AZT. (37)

A eliminação da lamivudina é feita, principalmente, por via renal. Durante as primeiras semanas de vida, o RN sofre uma maturação significativa da função renal, o que vai levar a uma diminuição do tempo total de exposição à lamivudina. (22)(36) Assim, a OMS recomenda uma dose profilática inicial de lamivudina de 2mg/kg de 12/12h durante o primeiro mês de vida, aumentando para 4mg/kg de 12/12h, a partir da quarta semana de vida em RN nos quais se

confirme a infecção por VIH. (26) Não existe ainda informação clínica suficiente que permita a formulação de uma dose de lamivudina adequada a RN pré-termo.

A biodisponibilidade da solução oral de 3TC é inferior àquela que se verifica com a formulação em cápsulas, para doses iguais. Este aspeto deve ser tido em conta, aquando da administração da solução oral a RN, nos quais a toma da formulação em cápsulas não é indicada, podendo ser necessário realizar um ajuste da dose. (24)

A toxicidade hematológica é o principal efeito adverso da 3TC, verificando-se um aumento da incidência, quando utilizada em combinação com AZT. Verificaram-se taxas de neutropenia na ordem dos 8% e anemia na ordem dos 4%, num estudo retrospectivo que avaliou a segurança da terapêutica combinada com AZT e 3TC, numa amostra de 541 crianças. A administração de 3TC, em regime combinado com outros fármacos ARV, é de uma forma geral, bem tolerada em RN para a prevenção da infecção por VIH, apresentando uma taxa reduzida de efeitos secundários significativos. (31)

3.2.3 Nevirapina (NVP)

A nevirapina tem sido utilizada nos últimos anos como parte da terapêutica ARV combinada na profilaxia e tratamento da infeção por VIH em RN, com elevadas taxas de sucesso. É rapidamente absorvida após a ingestão por via oral e apresenta um tempo de semi-vida que permite a eficácia terapêutica com apenas uma dose diária, tornando-a ideal para o uso no período neonatal. (22)

O ensaio clínico HIVNET 012, publicado em 1999, foi um dos estudos mais importantes que permitiu demonstrar a eficácia da NVP como fármaco de eleição na prevenção da transmissão mãe-filho do VIH, em contexto pós-natal. Neste ensaio, foram avaliadas 626 mulheres infetadas por VIH e os respectivos RN (num total de 618), que foram de forma randomizada, atribuídos a dois grupos: o grupo NVP (administração de uma dose de NVP intraparto, e pós-parto, ao RN, durante as primeiras 72 horas de vida) e o grupo AZT (administração de AZT intraparto e pós-parto, duas vezes por dia, até aos sete dias de vida do RN). As taxas de transmissão do VIH foram determinadas entre as seis e as oito semanas pós-parto, verificando-se um total de 11,9% crianças infetadas no grupo NVP, comparativamente a um total de 21,3% no grupo AZT ($p=0,0027$). (8)(38)

Um trabalho realizado pela SWEN Study Team (Six Week Extended Nevirapine), publicado em 2008, que analisou três ensaios controlados e randomizados que decorreram na Índia, Uganda e Etiópia, com o objetivo de avaliar, em 2024 RN, a eficácia relativa de um regime neonatal de seis semanas de NVP, relativamente a um regime de dose única, administrada ao RN antes das primeiras 72 horas de vida. Todos os RN que participaram neste estudo foram submetidos a aleitamento materno. Às seis semanas de vida, constatou-se que a taxa de transmissão mãe-filho do VIH foi de 2,5% no grupo submetido ao regime prolongado de NVP, face a uma taxa de 5,3% no grupo submetido ao regime de dose única ($p=0,009$). Verificou-se ainda que a taxa de efeitos adversos foi semelhante em ambos os grupos terapêuticos. (8)(39)

Um ensaio publicado em 2012, em RN com elevado risco de transmissão mãe-filho do VIH demonstrou, também, a eficácia da NVP administrada em três doses durante os primeiros 8 dias de vida, associada a AZT (durante seis semanas), na prevenção da transmissão mãe-filho do VIH. Verificou-se uma diminuição da transmissão significativa, comparativamente a um

esquema monoterapêutico de AZT com seis semanas de duração. As taxas de transmissão do VIH no grupo NVP + AZT e no grupo AZT foram, respectivamente 11% e 7,1% ($p=0,03$). (27)

O alvo farmacológico dos regimes profiláticos com NVP é assegurar uma concentração plasmática superior a 0,1mg/L. (22) Para obter esta concentração, está recomendada uma dose diária inicial de 2mg/kg durante sete dias, seguida de uma dose de 4mg/kg, diariamente, durante mais sete dias. No caso da grávida ter sido submetida um regime TARc contendo NVP, durante um mínimo de três dias, pode-se iniciar, logo na primeira semana, a dose completa de 4mg/kg de 24/24h. (11)(14)

Em regimes ARV combinados, devido à longa semivida da NVP em RN, que se prende com a imaturidade que se verifica a nível da função renal neste grupo etário, a NVP é descontinuada duas semanas antes dos restantes fármacos prescritos, de modo a reduzir a exposição monoterapêutica à NVP e diminuir o risco de desenvolvimento de resistência a este fármaco. (11)(14)(40)

Nos Estados Unidos, a administração profilática de NVP é feita de forma diferente, através de três doses separadas, ao longo da primeira semana de vida. RN entre 1500 e 2000g de peso recebem doses de 8mg, enquanto que os que têm peso superior a 2000g recebem doses de 12mg (estas são as doses efectivas a serem administradas e não as doses em mg/kg, pelo que não é necessário realizar cálculos). (20)

A OMS recomenda doses simplificadas de NVP, com base nas banda de peso, para profilaxia da infeção por VIH. RN com peso entre os 2000 e 2500g têm indicação para uma dose diária de 10mg de NVP e os que apresentam peso superior a 2500g têm indicação para uma dose diária de 15mg. Estas doses simplificadas com base no peso não se aplicam a RN com peso inferior a 2000g. (26)

A NVP é um fármaco seguro e eficaz na profilaxia neonatal da transmissão do VIH através do aleitamento materno, útil em circunstâncias nas quais as mães recorrem a este método de alimentação, como no caso dos países em desenvolvimento. A OMS recomenda, atualmente, para situações de aleitamento materno, a administração de NVP em doses profiláticas, uma vez por dia, durante seis semanas, em RN expostos ao VIH cujas mães realizaram TARc durante a gestação, sendo que este regime pode ser estendido até às 12 semanas de vida nos casos em

que a infecção por VIH materna foi diagnosticada durante o parto, ou se a criança foi identificada como exposta ao VIH apenas após o parto e se está a ser alimentada com leite materno. (26)(41)

Os principais efeitos adversos relacionados com a utilização de NVP são reações de hipersensibilidade e toxicidade hepática. As principais reações de hipersensibilidade são rash cutâneo, que pode ocorrer em cerca de 7,5-20% (22) das crianças que recebem NVP como parte do regime ARV combinado e a Síndrome de Stevens-Johnson, que ocorre mais raramente. (42) A toxicidade hepática também é um efeito a ter em conta, que se pode manifestar pela elevação transitória das enzimas hepáticas (TGO e TGP) ou, em casos mais graves e muito raros, pela ocorrência de hepatite aguda ou mesmo falência hepática por necrose, que pode evoluir para falência multiorgânica e choque. (24) Face aos efeitos adversos supracitados, é importante manter uma vigilância clínica frequente, associada à monitorização laboratorial das provas bioquímicas de função hepática dos RN, durante o período de profilaxia pós-exposição com NVP. Apesar disso, é importante salientar que a toma de NVP é, geralmente, bem tolerada. Um ensaio clínico realizado em 33 RN, procurou avaliar a segurança de um regime profilático combinado, onde foi utilizada NVP numa dose experimental de 150mg/m², durante 28 dias, associada a AZT e 3TC. Os principais efeitos adversos verificados, potencialmente atribuíveis à TARc baseada em NVP, foram hiperlactacidémia (26% dos casos), anemia (24,7% dos casos) e neutropenia (22,1% dos casos). Estas alterações laboratoriais foram, na sua maioria, transitórias e de severidade ligeira a moderada, com resolução espontânea entre os dois e os seis meses de idade. A incidência do aumento do valor laboratorial das transaminases foi de 2,6% e verificou-se o aparecimento de rash cutâneo em 3,9% dos casos. Os resultados deste estudo permitem concluir que a NVP, administrada a RN, no contexto de um regime ARV combinado, apresenta boa tolerância e segurança, bem como eficácia na prevenção da transmissão mãe-filho do VIH. (43)

3.2.4 Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

É o único fármaco ARV da classe farmacológica dos inibidores da protease, com informação suficiente disponível para formular doses adequadas a pequenos lactentes. Foi demonstrado que no contexto de regimes TARc, LPV/r é mais eficaz do que NVP em termos de supressão vírica e diminuição da mortalidade da infeção por VIH. (44) No entanto, descreveram-se efeitos adversos graves relacionados com a toma deste fármaco, entre eles acidose metabólica, falência renal, arritmias cardíacas e depressão do sistema nervoso central. (22)(24) Foi, também, demonstrado o risco de insuficiência supra-renal, especialmente em RN pré-termo. (45) Deste modo, a toma de LPV/r está contraindicada em todos os RN com menos de 14 semanas de vida e 42 semanas pós-concepção, devendo ser adiada até essa altura. A sua utilização reserva-se para segunda linha em casos excepcionais, nomeadamente quando há evidência de infeção por VIH do RN ou quando existe resistência aos ARV de primeira linha, ou outras situações nas quais o benefício da utilização é superior ao risco de efeitos secundários. (11) A dose recomendada pela OMS para administração de LPV/r é 300mg/m² de lopinavir e 75mg/m² de ritonavir duas vezes ao dia, a RN com mais de duas semanas de vida. (26)

3.3 Detecção e diagnóstico da infeção por VIH no período neonatal

De forma a definir o mais cedo possível uma abordagem profilática ou terapêutica em RN expostos ao VIH, é muito importante conhecer o seu estado VIH. Até aos 18 meses de idade, a serologia não tem valor diagnóstico, uma vez que há persistência dos anticorpos maternos anti-VIH, que sofreram passagem transplacentar. Desse modo, até essa idade recorre-se a testes virológicos (PCR-DNA ou PCR-RNA), que indicam com alta sensibilidade e especificidade a probabilidade de infeção por VIH. (11)(24)(46)

A deteção da infeção por VIH antes dos 18 meses, é feita com base no resultado positivo de dois testes virológicos em duas amostras sanguíneas diferentes. Um exame virológico positivo requer um segundo exame confirmatório, a realizar assim que possível, de modo a evitar a probabilidade de falsos negativos. O diagnóstico também pode ser confirmado na presença de uma doença definidora de SIDA. (11)(14)(20)

De acordo com as recomendações do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA, a primeira avaliação virológica por PCR-DNA/RNA deverá ser realizada imediatamente após o nascimento e antes das 48 horas de vida, seguida de um teste às seis semanas de vida (ou duas semanas após o fim da profilaxia) e outro ao quarto mês de vida. Nas situações de alto risco de transmissão, recomenda-se uma avaliação adicional, entre os 14 e os 21 dias de vida, com o objetivo de identificar precocemente possíveis casos de infeção, de modo a descontinuar a profilaxia e iniciar terapêutica adequada para a infeção por VIH. (14)

Por outro lado, as recomendações do *HHS Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission* definem que o teste virológico no nascimento só é pertinente em RN com elevado risco de transmissão mãe-filho do VIH, não sendo realizado, por rotina após o nascimento em RN com baixo risco de transmissão. (20)

Um resultado positivo na PCR realizada ao nascimento é sugestivo de transmissão intrauterina do VIH. Nos casos em que a transmissão do VIH possa ter ocorrido *in utero*, a medicação subsequente das grávidas com fármacos ARV que sofrem passagem transplacentar poderá levar a um atraso na deteção do RNA vírico e a um resultado falso-negativo na PCR-RNA de RN infetados por VIH. Apesar disso, a PCR-RNA apresenta maior acessibilidade e disponibilidade do que a PCR-DNA, pelo que a sua utilização é frequente. Se for detetado RNA

vírico por PCR no RN, recomenda-se que o teste confirmatório seja, se possível, realizado por PCR-DNA. De forma idêntica, a profilaxia neonatal também poderá estar associada a um atraso na detecção tanto do RNA, como do DNA vírico em RN, razão pela qual a segunda e a terceira avaliações moleculares do VIH são realizadas, respectivamente, duas semanas e dois meses após o término da profilaxia. (11) Embora a razão deste fenómeno não seja inteiramente conhecida, pensa-se que estará relacionada com o efeito supressivo dos ARV na replicação vírica. (46)

A partir dos 18 meses, o diagnóstico pode ser realizado por métodos imunoenzimáticos que têm a capacidade de detetar anticorpos anti-VIH em RN. Nos casos em que os resultados dos testes de amplificação de ácidos nucleicos por PCR tenham sido negativos, está indicada a serologia (ELISA com confirmação por western blot), a realizar aos 18 e aos 24 meses de idade. (14)

Em 2012, foi publicado um estudo clínico retrospectivo, com o objetivo de documentar o tempo de seroconversão dos anticorpos maternos anti-VIH, tendo sido selecionados, ao longo de oito anos, 744 RN expostos ao VIH mas não infetados. As crianças foram acompanhadas desde o nascimento até aos 24 meses de vida, tendo sido realizada profilaxia da infeção por VIH de acordo com as guidelines da altura. Neste ensaio, verificou-se, por ELISA, que 14% das crianças apresentavam persistência dos anticorpos anti-VIH maternos aos 18 meses de idade ou depois. (47)

Assim, entre os 18 e os 24 meses, dada a possibilidade da persistência residual de anticorpos maternos anti-VIH em RN expostos ao VIH, mas não amamentados, sem outros fatores de risco de transmissão do VIH e sem evidência clínica ou laboratorial de infeção por VIH (denominados casos de serorreversão tardia), o *Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission*, bem como a *British HIV Association*, recomendam a realização de uma avaliação serológica para confirmar se ocorreu, ou não, a seroconversão. Um resultado positivo na avaliação serológica para deteção de anticorpos anti-VIH entre os 18 e os 24 meses de vida, deverá ser corroborado por um resultado positivo no teste virológico (PCR), de modo a confirmar o diagnóstico de infeção por VIH. (11)(20)

A exclusão da infeção por VIH numa criança não amamentada pode ser considerada em duas situações: dois testes virológicos com resultado negativo, realizados após o primeiro mês de

vida, e após os quatro meses de vida; teste serológico negativo para detecção de anticorpos anti-VIH, numa criança com idade superior a 18 meses, sem outra evidência clínica ou laboratorial de infeção por VIH. No caso de ter sido realizado aleitamento materno, só se pode excluir a infeção do lactente com base em dois resultados negativos, de dois testes virológicos realizados, respetivamente, duas semanas e seis semanas após a sua suspensão. (14)

3.4 Aleitamento materno

Não existem estudos suficientes que permitam inferir adequadamente a relação entre o risco de transmissão mãe-filho do VIH e a exposição a leite materno infetado. De forma a determinar o risco pós-natal de transmissão do VIH através do leite materno em RN de mães submetidas a TARc, foi elaborada uma revisão sistemática. A análise dos dados permitiu verificar que, pelos seis meses de idade, a taxa cumulativa estimada de transmissão do VIH durante o aleitamento materno em mulheres sob TARc, foi de 1,1%. Pelos 12 meses de idade, estimou-se que a taxa cumulativa de transmissão do VIH fosse de 3,0%. Esta revisão apresenta limitações, uma vez que na maioria dos estudos as mulheres só receberam TARc durante seis meses e amamentaram durante mais tempo. Mesmo assim, os valores de transmissão do VIH verificados foram extremamente favoráveis, quando comparados com estudos realizados antes da descoberta e implementação da TARc, que demonstram um risco global de transmissão mãe-filho do VIH relacionado com a amamentação de 15% às seis semanas de vida e 32% aos seis meses de vida. (48) Deste modo, verifica-se a importância da TARc na diminuição da transmissão mãe-filho do VIH em RN que se encontram sob aleitamento materno.

Uma maior duração do período de amamentação, a presença de níveis detetáveis de carga vírica no plasma materno, evidência clínica ou laboratorial (com base na contagem de linfócitos T CD4⁺) de doença por VIH materna em estado avançado, a presença de lesões inflamatórias ou infecciosas ao nível da mama ou do mamilo, doenças inflamatórias ou infecciosas do tubo digestivo do RN e a administração de alimentos sólidos à criança, concomitantemente com o leite materno, antes dos dois meses de vida, são fatores que contribuem para o aumento do risco de transmissão vertical do VIH em RN de mães que amamentam, mas não se encontram sob TARc. Se estiver a ser feito o aleitamento materno, mas a mãe se encontrar sob TARc eficaz, estes fatores de risco têm um peso muito menos significativo no aumento do risco de transmissão do VIH. (11)

A TARc materna tem um efeito supressivo, mas não elimina totalmente o risco de transmissão do VIH pelo leite materno. Em países desenvolvidos, devido às boas condições de saúde e higieno-dietéticas e à disponibilidade de fórmulas lácteas para uso seguro em RN, conclui-se que o risco de transmissão mãe-filho do VIH supera as vantagens do aleitamento materno. (1) O aleitamento materno em mulheres infetadas por VIH está, portanto, contraindicado em

Portugal (e na maioria dos países desenvolvidos), sendo a fórmula láctea disponibilizada gratuitamente até aos 12 meses de idade. (14)

Em países socioeconomicamente menos desenvolvidos, verifica-se uma maior mortalidade infantil associada a défices nutricionais e a causas infecciosas, tais como diarreia e infeções das vias respiratórias. O leite materno, constitui uma fonte nutricional adequada, com a capacidade adicional de complementar o sistema imunitário destas crianças, que ainda se encontra em maturação, pela transmissão de anticorpos maternos. Assim, nos países em desenvolvimento, é recomendado o aleitamento materno exclusivo em crianças expostas ao VIH até aos seis meses de idade, uma vez que as vantagens da sua utilização são significativamente superiores ao risco de transmissão do VIH, tendo em conta o efeito comprovado que tem na diminuição global da mortalidade infantil. Esta recomendação aplica-se em ambos os casos de a mãe ter, ou não, realizado TARc durante a gestação. (1)(11) A OMS recomenda a utilização de um esquema profilático com NVP com duração de seis semanas, durante o período de aleitamento materno, em crianças que são submetidas a este tipo de alimentação. (26)

3.5 Estratégias adicionais de gestão do recém-nascido exposto ao VIH

Após o nascimento, deve ter-se o cuidado de aspirar as secreções orofaríngeas da criança, que seguidamente deverá ser lavada com água e sabão. Só após o banho, poderá ser administrada a vitamina K. Devem ser evitadas quaisquer manobras potencialmente traumáticas durante a manipulação do RN. Antes da instituição da profilaxia com ARV, deve ser realizado um hemograma completo, com contagem diferencial leucocitária, que servirá como controlo hematológico de base, para referência futura. O hemograma deverá ser repetido quatro semanas após o início da profilaxia em RN que se encontrem submetidos a regimes combinados, que contenham AZT e 3TC. (1)(20)

A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* é uma infeção oportunista, que embora seja rara no período neonatal, está associada a um aumento da morbilidade e mortalidade em RN infetados por VIH. Na maioria dos países desenvolvidos, verifica-se que a taxa de transmissão do VIH é inferior a 1%, no caso de todas as medidas e intervenções profiláticas para prevenir o risco de transmissão mãe-filho do VIH terem sido adequadamente postas em prática. Por essa razão, a profilaxia desta doença tem perdido relevância clínica e atualmente não constitui uma parte obrigatória da rotina de seguimento dos RN expostos ao VIH. (11) A maioria dos países desenvolvidos recomenda que a profilaxia seja efectuada com cotrimoxazol, a iniciar pelas quatro semanas de vida, após término da TARc profilática, devendo ser mantida até à exclusão da infeção por VIH. Nas situações em que existe um baixo risco de transmissão vertical do VIH e exclusão de infeção por VIH através de PCR-DNA, a administração de cotrimoxazol é dispensável, porque o risco de efeitos adversos sobrepõe-se ao benefício esperado. As doses recomendadas pela OMS para profilaxia da pneumonia pneumocística no período neonatal são de 150mg/m² de trimetopim e 750mg/m² de sulfametoxazol, administradas por via oral, uma vez por dia. (26)

4. PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA PROFILAXIA E SEGUIMENTO DE RECÉM-NASCIDOS COM RISCO DE INFEÇÃO VIH

Após a pesquisa realizada no âmbito da profilaxia em RN para a prevenção da transmissão mãe-filho da infeção por VIH, com base nas recomendações internacionais mais atuais e em ensaios clínicos relevantes acerca desta temática, propomos uma revisão do protocolo de profilaxia e seguimento inicial, que visa reunir e sintetizar toda a informação obtida, de forma a melhorar o acompanhamento de todos os RN expostos ao VIH no período perinatal (anexo IV).

Indicação (5):

- Todos os RN de mães infetadas por VIH devem iniciar profilaxia contra a transmissão mãe-filho do VIH.
- Em todos os casos, devem ser obtidos dados clínicos para determinar possíveis fatores de risco maternos, fim de definir o risco de transmissão mãe-filho do VIH.

Fatores que determinam baixo risco de transmissão (17):

- Mãe realizou TARc durante a gravidez, com carga vírica:
 - Indetetável;
 - Inferior a 1000 cópias/mL, perante adesão comprovada à terapêutica, evolução favorável dos valores de carga vírica e ausência de outros fatores de risco para a transmissão mãe-filho do VIH relacionados com complicações da gravidez e parto.
- Dentro do grupo de baixo risco, considera-se um subgrupo de RN de muito baixo risco, na presença de todos os seguintes critérios:
 - Grávida que iniciou TARc mais de 10 semanas antes do parto;
 - Carga vírica materna < 50 cópias/mL, nas duas avaliações mais recentes antes do parto;
 - Carga vírica materna < 50 cópias/mL a partir das 36 semanas de gestação.

Fatores que determinam elevado risco de transmissão (2)(17):

- Início tardio da TARc em grávidas, a menos de 4 semanas antes do parto;
- Grávidas que se apresentem em trabalho de parto:

- com carga vírica superior a 1000 cópias/mL, apesar de terem realizado TARc durante a gravidez;
- sem terem realizado TARc anteparto;
- com carga vírica desconhecida;
- com tempo de rotura de membranas superior a 4 horas na ausência de TARc.
- Não realização de terapêutica ARV intraparto, por parte da mãe, de acordo com os protocolos obstétricos;
- Mulheres que não foram submetidas a TARc durante a gravidez nem durante o parto;
- Diagnóstico de infeção materna aguda por VIH durante a gravidez ou nas primeiras 48 a 72 horas após o parto;
- Complicações na gravidez e/ou parto.

Quando iniciar profilaxia com ARV (14):

- A profilaxia com ARV deve ser iniciada o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 4 horas após o parto.
- Não é recomendado adiar o início da profilaxia pós-exposição para além das 12 horas de vida.

Regimes profiláticos e respetiva dosagem (11)(14)(20):

- O esquema terapêutico a instituir depende do risco de transmissão.
 - Baixo risco: AZT (4 semanas). Ponderar 2 semanas de profilaxia, perante confirmação de todos os critérios de muito baixo risco: mãe iniciou TARc mais de 10 semanas antes do parto, apresentou uma carga vírica inferior a 50 cópias/mL nas duas avaliações mais recentes antes do parto e uma carga vírica inferior a 50 cópias/mL às 36 semanas de gestação ou depois.
 - AZT 4mg/kg, de 12/12h, *po*.
 - Alto risco: AZT + 3TC (4 semanas) + NVP (2 semanas)
 - AZT 4mg/kg, de 12/12h, *po*.
 - 3TC 2mg/kg, de 12/12h, *po*.
 - NVP 2mg/kg, de 24/24h, (1ª semana) e 4mg/kg, de 24/24 horas (2ª semana), *po*. Utilizar dose inicial de 4mg/kg, se mãe tiver sido medicada com NVP por mais de 3 dias.

Monitorização após o nascimento (1):

- Deve realizar-se uma história clínica pormenorizada, para determinar o risco de transmissão mãe-filho do VIH, caso este ainda não tenha sido determinado, e aplicar o regime profilático neonatal mais adequado.
- Na sala de partos, aspirar a orofaringe do RN, dar banho com água e sabão, e só depois administrar vitamina K.
- Recomenda-se a realização de um hemograma após o nascimento, para controlo de base dos parâmetros hematológicos.
- O hemograma deverá ser repetido às 4 semanas, em crianças submetidas a regimes profiláticos combinados que contenham AZT e 3TC.

Diagnóstico de infeção por VIH (24)(46):

- Até aos 18 meses de vida, estão apenas indicados PCR-DNA/RNA para diagnóstico da infeção por VIH. O doseamento de anticorpos anti-VIH não está recomendado até essa idade, devido à taxa elevada de falsos positivos.
- Está preconizada a realização de teste virológico, em todos os casos:
 - antes das 48h de vida;
 - às 6 semanas de vida (ou duas semanas após terminar profilaxia);
 - aos 4 meses de vida.
- Nos casos de elevado risco de transmissão, recomenda-se uma avaliação adicional, entre os 14 e 21 dias de vida.
- Um teste virológico positivo requer um segundo teste confirmatório, realizado numa amostra sanguínea diferente, de forma a diagnosticar infeção por VIH.
- A serologia por ELISA deverá ser realizada aos 18 meses e repetida aos 24 meses, perante testes virológicos negativos.
- A presença de uma doença definidora de SIDA estabelece o diagnóstico.

Aleitamento materno (48):

- Recomenda-se a evicção do aleitamento materno em casos de infeção materna por VIH.

Profilaxia da pneumonia por *P. jiroveci* (26):

- Não está indicada em situações de baixo risco de transmissão, com resultado negativo no teste virológico realizado após o nascimento.
- Nos restantes casos, iniciar profilaxia da pneumonia pneumocística com cotrimoxazol, às 4 semanas de vida, após terminar a profilaxia com ARV, a manter até à exclusão da infeção por VIH.
- Trimetropim 150mg/m² + Sulfametoxazol 750mg/m², *po*.

Exclusão da infeção por VIH (14):

- Dois testes virológicos negativos, um após o 1^o mês de vida, e outro após o 4^o mês de vida;
- Serologia negativa em criança com idade igual ou superior a 18 meses, sem outra evidência clínica ou laboratorial de infeção por VIH.

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Nos últimos anos, a taxa de transmissão mãe-filho do VIH tem diminuído de forma muito significativa, devido a estratégias profiláticas que foram entretanto desenvolvidas e aplicadas. Os resultados do estudo PACTG 076, publicados em 1994, demonstraram pela primeira vez que a administração de AZT num regime tripartido (anteparto, intraparto e pós-parto) à grávida e ao RN, podia reduzir a transmissão vertical em quase 70%, particularmente em países desenvolvidos. Desde então, estudos subsequentes vieram a demonstrar que estratégias profiláticas adicionais, aplicadas tanto no contexto obstétrico, como no contexto pediátrico, onde se destacam, principalmente, a utilização de TARc em RN sujeitos a um elevado risco de transmissão do VIH e a evicção do aleitamento materno, permitiram obter taxas de transmissão vertical tão baixas quanto 1%. Ainda assim, de acordo com as estatísticas mais recentes da UNAIDS, continuam a ser identificados, anualmente, cerca de 240.000 novos casos de transmissão mãe-filho do VIH. De acordo com os dados revistos, podemos concluir que a transmissão pós-natal do VIH está principalmente associada aos casos em que infeção materna não foi diagnosticada durante o decurso da gestação e período de amamentação e aos casos de má adesão ou falta de acesso à terapêutica ARV.

A infeção por VIH em idade pediátrica, em Portugal e na maioria dos países desenvolvidos, deve-se, quase exclusivamente, à transmissão mãe-filho, pelo que é possível reduzir de forma eficaz o número total de crianças infetadas contribuindo assim, para a eliminação da epidemia por VIH no futuro. A carga vírica materna é o fator com maior valor preditivo na transmissão da infeção por VIH ao feto, na medida em que valores mais elevados estão associados a um maior risco de transmissão. Assim, a TARc é utilizada em mulheres grávidas para suprimir os níveis de carga vírica e diminuir a probabilidade de haver transmissão do vírus *in utero* ou intra-parto.

A prevenção primária da infeção por VIH em idade pediátrica envolve vários níveis: a prevenção da infeção por VIH em todas as mulheres, o rastreio de rotina da infeção por VIH em todas as grávidas, no primeiro e terceiro trimestres de gestação, o fornecimento de terapêutica ARV a todas as mulheres infetadas por VIH que se encontrem grávidas, mesmo que a doença materna não tenha critérios para terapêutica, e o cumprimento do protocolo de profilaxia, diagnóstico e seguimento de todos os RN expostos ao VIH, que envolve, entre outros aspetos, a evicção do aleitamento materno e o início da quimioprofilaxia dentro das primeiras 4 a 12 horas de vida.

Como foi evidenciado ao longo desta revisão, existem algumas diferenças entre os países desenvolvidos, no que diz respeito a intervenções específicas, que poderão ser alvo de futura investigação. Apesar disso, em todos os casos, o esquema de profilaxia pós-exposição aplica-se em função do risco materno, que pode ser elevado ou baixo em função, entre outros aspetos, dos valores da carga vírica materna periparto. Nos casos de baixo risco, em que se verificam valores inferiores a 1000 cópias/mL, utiliza-se um regime profilático com AZT em monoterapia, no RN, durante as primeiras quatro semanas de vida. Se a carga vírica materna for superior a 1000 cópias/mL, desconhecida na altura do parto ou o diagnóstico da infeção materna for apenas realizado após o início da gestação, recorre-se a um regime profilático triplo, com AZT, 3TC e NVP, conforme está definido para os casos de elevado risco.

É importante conhecer o estado VIH do RN, para se definir uma abordagem diagnóstica ou terapêutica, o mais cedo possível. O diagnóstico da infeção pediátrica por VIH, até aos 18 meses de vida, baseia-se em testes virológicos (PCR-DNA/RNA), uma vez que os métodos imunoenzimáticos para deteção de anticorpos no soro não têm valor diagnóstico nessa idade. O diagnóstico definitivo é, então, obtido através do resultado positivo de duas avaliações realizadas em duas amostras sanguíneas diferentes. A partir dos 18 meses, o diagnóstico pode ser efectuado por serologia (ELISA), com confirmação por western blot. A exclusão da infeção por VIH numa criança não amamentada pode ser considerada perante dois testes virológicos negativos realizados após o primeiro mês de vida e após os quatro meses de vida, ou através de uma serologia negativa para deteção de anticorpos anti-VIH, numa criança com mais de 18 meses.

O aleitamento materno permite a transmissão tardia da infeção por VIH, pelo que está contraindicada em países desenvolvidos. A fórmula láctea é disponibilizada aos RN expostos ao VIH de forma gratuita durante os primeiros doze meses de vida, em Portugal.

Apesar de todos os sucessos que têm vindo a ser obtidos no âmbito da prevenção da infeção por VIH em RN, atualmente ainda existem alguns desafios que nos afastam do objetivo final, que é eliminar a transmissão mãe-filho do VIH. Desafios esses, que estão relacionados, em primeiro lugar, com a discrepância entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento, no que diz respeito ao acesso e às próprias condições do sistema nacional de saúde. O mau financiamento dos serviços de educação e de cuidados de saúde públicos em países em desenvolvimento é responsável pela diferença entre as taxas de transmissão perinatal em

ambos os tipos de países. As oportunidades perdidas de prevenção e problemas de aderência à terapêutica, constituem outro desafio que deverá ser ultrapassado com recurso principalmente à educação e à divulgação da informação (anexo I). Por fim, a resistência emergente aos ARV, também constitui um obstáculo à eliminação da infeção por VIH, nomeadamente em contexto pediátrico, em que a informação científica baseada na evidência atualmente disponível, é insuficiente para elaborar esquemas terapêuticos de segunda linha que sejam devidamente seguros, para serem utilizados nessas situações. Realça-se a importância da investigação científica futura neste sentido.

Após esta revisão da literatura, propomos uma revisão do protocolo de profilaxia e seguimento inicial para RN expostos ao VIH no período perinatal, de forma a proporcionar uma abordagem sistematizada da prevenção da transmissão mãe-filho do VIH em contexto pediátrico (anexo IV).

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Gustavo Januário, por me ter possibilitado a realização deste trabalho, pela disponibilidade, pelo apoio, sabedoria e simpatia sempre prestados ao longo de todo este processo. Agradeço também por todo o empenho, entusiasmo e dedicação que manifestou enquanto Assistente das Unidades Curriculares de Pediatria I e II, tendo despertado o meu gosto e interesse por esta área científica.

À Doutora Patrícia Mação, pela disponibilidade, conhecimento e correções prestadas na elaboração deste trabalho.

À minha irmã, um exemplo de coragem e persistência.

À Raquel, por toda a motivação e apoio incondicional, ao longo destes anos.

Aos meus pais, a quem devo todo o meu sucesso e sem os quais nada disto teria sido possível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lynch NG, Johnson AK. Congenital HIV: Prevention of Maternal to Child Transmission. *Adv Neonatal Care*. 2018;18(5):330–40.
2. Moretton MA, Bertera F, Lagomarsino E, Riedel J, Chiappetta DA, Höcht C. Advances in therapy for the prevention of HIV transmission from mother to child. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(7):657–66.
3. Andany N, Walmsley SL. What's new for antiretroviral treatment in women with HIV. *J Virus Erad*. 2016;2(2):67–77.
4. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Infecção VIH e SIDA, Desafios e Estratégias. Direção Geral de Saúde. 2018;1-22.
5. Sollai S, Noguera-Julian A, Galli L, Fortuny C, Deyà Á, De Martino M, et al. Strategies for the prevention of mother to child transmission in western countries: An update. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):14–30.
6. Nesheim S, Harris LF, Lampe M. Elimination of perinatal HIV infection in the USA and other high-income countries: Achievements and challenges. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(5):447–56.
7. Cohn J, Whitehouse K, Tuttle J, Lueck K, Tran T. Paediatric HIV testing beyond the context of prevention of mother-to-child transmission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3(10):473–81.
8. Hurst SA, Appelgren KE, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV): the role of neonatal and infant prophylaxis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(2):169–81.
9. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2016;374(8):761–70.
10. Flynn PM, Abrams EJ, Fowler MG. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource- limited settings. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2018.
11. Gilleece Y, Lyall H, Rubinstein L, Welch S. BHIVA guidelines on the management of pregnancy for women living with HIV. *BHIVA Guidel*. 2018;1–126.
12. Sturt AS, Read JS. Antiretroviral use during pregnancy for treatment or prophylaxis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(12):1875–85.
13. Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: Pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol*. 2010;37(4):721–37.

14. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações portuguesas para o tratamento da infecção VIH. 2016;1–102.
15. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1173–80.
16. Ferguson W, Goode M, Walsh A, Gavin P, Butler K. Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(5):408–12.
17. Hughes B, Cu-Uvin S. Antiretroviral and intrapartum management of pregnant HIV-infected women and their infants in resource-rich settings. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2018.
18. Neubert J, Pfeffer M, Borkhardt A, Niehues T, Adams O, Bolten M, et al. Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: Effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral Zidovudine. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:22. Available from: BMC Pregnancy and Childbirth
19. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, De Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS.* 2014;28(7):1049–57.
20. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2015. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
21. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1715–25.
22. Clarke DF, Penazzato M, Capparelli E, Cressey TR, Siberry G, Sugandhi N, et al. Prevention and treatment of HIV infection in neonates: evidence base for existing WHO dosing recommendations and implementation considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(1):83–93.
23. Ku LC, Brian Smith P. Dosing in neonates: Special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res.* 2015;77(1):2–9.
24. Canals F, Masiá M, Gutiérrez F. Developments in early diagnosis and therapy of HIV infection in newborns. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;19(1):13–25.

25. Cotton MF, Holgate S, Nelson A, Rabie H, Wedderburn C, Mirochnick M. The last and first frontier - Emerging challenges for HIV treatment and prevention in the first week of life with emphasis on premature and low birth weight infants. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(Suppl 6):1–5.
26. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Second edition. 2016.
27. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three Postpartum Antiretroviral Regimens to Prevent Intrapartum HIV Infection. *N Engl J Med.* 2012;366(21):2368–79.
28. Kakkar FW, Samson L, Vaudry W, Brophy J, Le Meur JB, Lapointe N, et al. Safety of combination antiretroviral prophylaxis in high-risk HIV-exposed newborns: A retrospective review of the Canadian experience. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):1–6.
29. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: A systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(10):769–79.
30. Kinai E, Kato S, Hosokawa S, Sadatsuki M, Gatanaga H, Kikuchi Y, et al. High Plasma Concentrations of Zidovudine (AZT) Do Not Parallel Intracellular Concentrations of AZT-Triphosphates in Infants during Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(3):246–53.
31. EuroCoord TEP and PHCC (EPPICC) study group in Safety of zidovudine/lamivudine scored tablets in children with HIV infection in Europe and Thailand. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(4):1–6.
32. Rovira N, Noguera-Julian A, Rives S, Berruero R, Lahoz R, Fortuny C. Influence of new antiretrovirals on hematological toxicity in HIV-exposed uninfected infants. *Eur J Pediatr.* 2016;175(7):1013–7.
33. Briand N, Le Coeur S, Jourdain G, Hotrawarikarn S, Sirinontakan S, Hinjiranandana T, et al. Hematological Safety of Perinatal Exposure to Zidovudine in Uninfected Infants Born to HIV Type 1-Infected Women in Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26(10):1163–6.
34. Silvia Baroncelli, Carmela Pinnetti, Orazio Genovese, Enrica Tamburrini MF. Hematological Effects of Zidovudine Prophylaxis in Newborn Infants With and Without Prenatal Exposure to Zidovudine. *J Med Virol.* 2011;83:551–6.

35. Smith C, Forster JE, Levin MJ, Davies J, Pappas J, Kinzie K, et al. Serious adverse events are uncommon with combination neonatal antiretroviral prophylaxis: A retrospective case review. *PLoS One*. 2015;10(5):1–10.
36. Tremoulet AH, Nikanjam M, Cressey TR, Chokeyphabulkit K, McKinney R, Mirochnick M, et al. Developmental pharmacokinetic changes of lamivudine in infants and children. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(12):1824–32.
37. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Bénifla JL, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *J Am Med Assoc*. 2001;285(16):2083–93.
38. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, et al. 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*. 1999;354(9181):795–802.
39. Bedri A, Gudetta B, Isehak A, Kumbi S, Lulseged S, Mengistu Y, et al. Extended-dose nevirapine to 6 weeks of age for infants to prevent HIV transmission via breastfeeding in Ethiopia, India, and Uganda: An analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2008;372(9635):300–13.
40. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 (7:CD003510).
41. Fowler MG, Coovadia H, Herron CM, Maldonado Y, Chipato T, Moodley D, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infants of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of HIV-1 transmission (HPTN 046): 18-month results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(3):366–74.
42. Bińczak A, Denti P, Cook A, Wiesner L, Mulenga V, Kityo C, et al. Determinants of virological outcome and adverse events in African children treated with paediatric nevirapine fixed-dose-combination tablets. *Aids*. 2017;31(7):905–15.
43. Lau E, Brophy J, Samson L, Kakkar F, Campbell DM, Yudin MH, et al. Nevirapine pharmacokinetics and safety in neonates receiving combination antiretroviral therapy for prevention of vertical HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(5):493–8.

44. Barlow-Mosha L, Angelidou K, Lindsey J, Archary M, Cotton M, Dittmer S, et al. Nevirapine- Versus Lopinavir/Ritonavir-Based Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Infants and Young Children: Long-term Follow-up of the IMPAACT P1060 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2016;63(8):1113–21.
45. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, Le Chenadec J, Benhammou V, Czernichow P, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;306(1):70–8.
46. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. 2012;160(1):60–7.
47. Gutierrez M, Ludwig DA, Khan SS, Chaparro AA, Rivera DM, Cotter AM, et al. Has highly active antiretroviral therapy increased the time to seroreversion in hiv exposed but uninfected children? *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1255–61.
48. Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1):1–8.

ANEXO I

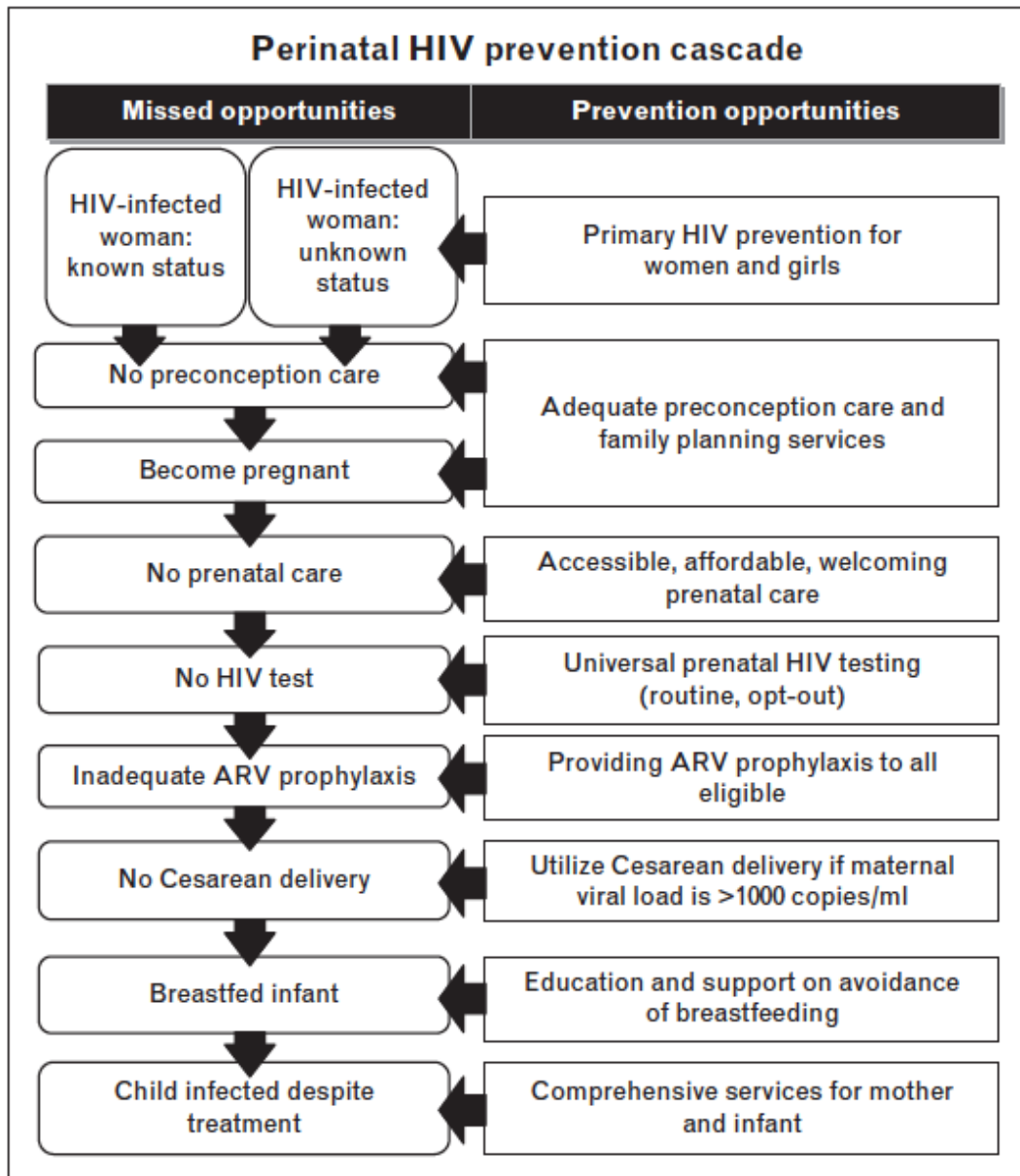


Figura 1: Cascata de prevenção do VIH neonatal. Ilustram-se, à esquerda, as oportunidades de prevenção perdidas, que podem levar à transmissão vertical do VIH. À direita, estão representadas as estratégias de prevenção que devem ser cumpridas em cada momento, por todas as mulheres, especialmente grávidas, infetadas pelo VIH. Retirado de Institute of Medicine Report, 1998.

ANEXO II

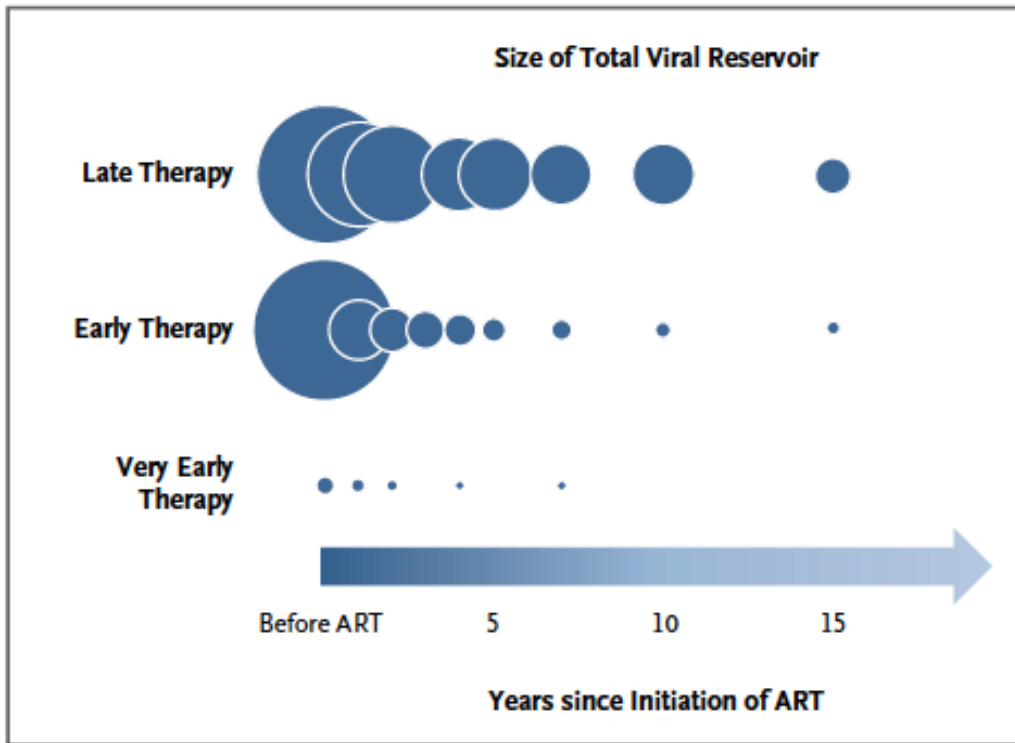


Figura 2: Efeito do “timing” de início da profilaxia com antirretrovíricos no total de linfócitos T CD4+ infetados pelo VIH (constituem a reserva vírica). Os círculos azuis são representativos dos níveis de linfócitos T CD4+ infetados. Estes são menores após a supressão da replicação do VIH, na sequência de profilaxia de início muito precoce (antes das 48 horas de vida) e precoce (antes dos três meses de vida), comparativamente com início tardio (após os três meses de vida). Verifica-se também, que este efeito supressivo mantém-se a longo prazo, anos após introdução da terapêutica. Retirado de K. Luzuriaga, *et al*, 2016.

ANEXO III

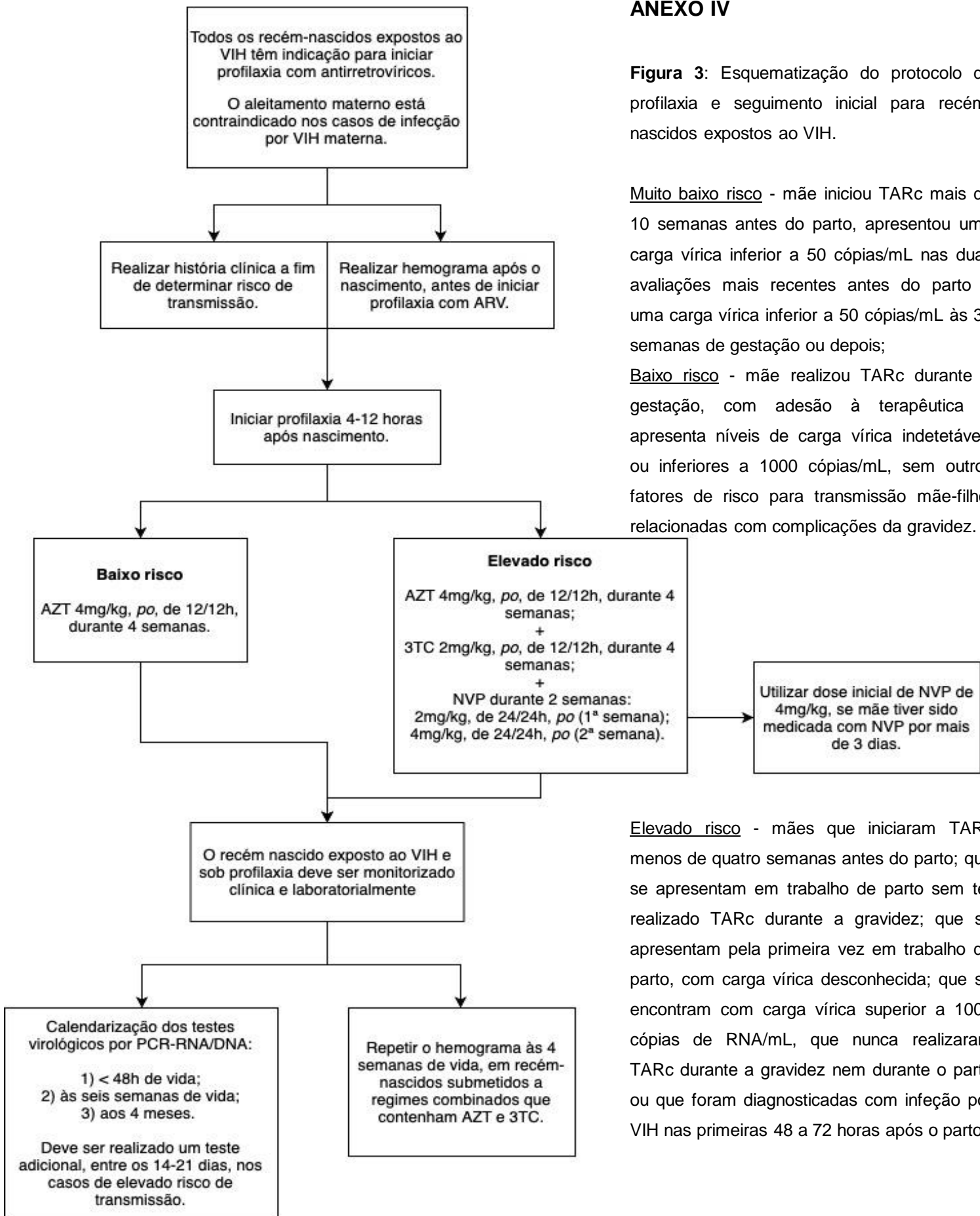
Tabela I: Comparação de resultados

CARACTERÍSTICAS	GRUPO AZT + 3TC (experimental)	GRUPO AZT (controlo histórico)	Valor p
Valor sérico de hemoglobina, média (desvio padrão), g/dL			
• Ao nascimento	15,0 (2,2)	15,5 (2,5)	0,004
• No 1º mês de vida	9,8 (1,4)	10,3 (1,6)	< 0,001
Contagem de neutrófilos, média (desvio padrão), g/dL			
• Ao nascimento	4392 (2473)	5813 (3850)	< 0,001
• No 1º mês de vida	2089 (1290)	2200 (1283)	0,19
Taxa de transmissão mãe-filho do VIH, %	1,6	6,8	< 0,001

Legenda: Comparação entre os resultados obtidos no grupo experimental e o controlo, no que diz respeito à taxa de transmissão mãe-filho do VIH e incidência de anemia e neutropenia, no ensaio clínico publicado por L. Mandelbrot, *et al*, em 2001.

ANEXO IV

Figura 3: Esquematização do protocolo de profilaxia e seguimento inicial para recém-nascidos expostos ao VIH.



Muito baixo risco - mãe iniciou TARc mais de 10 semanas antes do parto, apresentou uma carga vírica inferior a 50 cópias/mL nas duas avaliações mais recentes antes do parto e uma carga vírica inferior a 50 cópias/mL às 36 semanas de gestação ou depois;

Baixo risco - mãe realizou TARc durante a gestação, com adesão à terapêutica e apresenta níveis de carga vírica indetetáveis ou inferiores a 1000 cópias/mL, sem outros fatores de risco para transmissão mãe-filho, relacionadas com complicações da gravidez.

Elevado risco - mães que iniciaram TARc menos de quatro semanas antes do parto; que se apresentam em trabalho de parto sem ter realizado TARc durante a gravidez; que se apresentam pela primeira vez em trabalho de parto, com carga vírica desconhecida; que se encontram com carga vírica superior a 1000 cópias de RNA/mL, que nunca realizaram TARc durante a gravidez nem durante o parto ou que foram diagnosticadas com infecção por VIH nas primeiras 48 a 72 horas após o parto.