

Implementação oportuna de intervenções para reduzir a transmissão vertical do HIV: uma experiência brasileira bem-sucedida

Eliana Amaral,¹ Francisco Assis-Gomes,¹ Helaine Milanez,¹
José Guilherme Cecatti,¹ Maria Marluce Vilela² e João Luiz Pinto e Silva¹

Como citar Amaral E, Assis-Gomes F, Milanez H, Cecatti JG, Vilela MM, Pinto e Silva JL. Implementação oportuna de intervenções para reduzir a transmissão vertical do HIV: uma experiência brasileira bem-sucedida. Rev Panam Salud Publica. 2007;21(6):357-64.

RESUMO **Objetivo.** Descrever o impacto da implementação oportuna de novas condutas recomendadas por consensos clínicos nacionais dirigidos à prevenção da transmissão vertical de HIV na maternidade de um hospital universitário público no Brasil.

Método. Realizou-se um estudo retrospectivo de coorte dos partos de mulheres infectadas pelo HIV atendidos na instituição de 1990 a 2000. As condutas adotadas nesse período foram: 1) até 1994, amamentação contra-indicada, sem uso de drogas anti-retrovirais; 2) de 1995 a 1996, uso de zidovudina (AZT) pela gestante e pelo recém-nascido; 3) de 1997 a 1998, uso de AZT conforme protocolo ACTG 076; e 4) de 1999 a 2000, terapia anti-retroviral múltipla e cesárea eletiva. Em todos os períodos, a distribuição das drogas foi gratuita. Foram calculadas as taxas de transmissão nas quatro fases e as razões de risco de transmissão congênita para as fases e para cada intervenção profilática (amamentação, tipo de terapia anti-retroviral, tipo de parto).

Resultados. Foram estudadas 197 gestações. Houve redução na transmissão vertical da primeira para a quarta fase, de 32,3 para 25,7, 2,2 e 2,9%. A maior queda, observada na terceira fase, ocorreu após a introdução do esquema completo do ACTG 076. O uso de terapia anti-retroviral combinada aumentou de 0% na primeira fase para 46,4% na quarta fase. Não houve nenhum caso de transmissão vertical nas gestantes tratadas com múltiplas drogas. O risco de transmissão vertical foi 5 vezes maior com amamentação do que sem amamentação (razão de risco = 5,06), 5 vezes maior sem terapia anti-retroviral contra uso do esquema ACTG completo (razão de risco = 5,29) e 4 vezes maior para parto com fórcepe contra cesárea eletiva (razão de risco = 4,13).

Conclusão. A adoção oportuna de intervenções atualizadas, recomendadas por consenso nacional de especialistas, com provisão gratuita de drogas, mostrou-se eficiente para reduzir a transmissão congênita do HIV.

Palavras-chave Gravidez, HIV, infecção/congênita, medicina baseada em evidências, transmissão vertical de doença, Brasil.

¹ Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Tocoginecologia. Enviar correspondência para Eliana Amaral no seguinte endereço: Divisão de Obstetrícia/CAISM/UNICAMP, Rua Alexander Fleming 101, CEP 13083-881, Campinas, SP, Brasil. Fone: +55-19-3521.9334; e-mail: eliana@unicamp.br
² Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Os indicadores epidemiológicos mostram que o padrão de transmissão do HIV mudou ao longo das décadas de 1980 e 1990. O aumento no número de casos de exposição heterossexual caracterizou-se por um aumento concomitante no número de mulheres in-

fectadas (1). Das mulheres infectadas, 85% estavam em idade reprodutiva, o que criou um importante potencial de transmissão vertical (2). Nessas décadas, mais de 200 mil casos de AIDS foram registrados no Brasil, um quarto em mulheres, com mais de 90 mil casos

no Estado de São Paulo. No mesmo período, foram notificados mais de 7 mil casos de AIDS em crianças menores de 13 anos, 3,5% do total geral de casos notificados, sendo de 80 a 90% deles adquiridos por via vertical (3). No Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), que faz parte do complexo hospitalar da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), encontrou-se 0,96% de soroprevalência em mulheres que tiveram seus partos realizados entre abril e setembro de 1991, o que representava 0,46% das parturientes estudadas nas maternidades do Município como um todo (4). Estudos brasileiros posteriores mostraram soroprevalência similar (5).

Em situações nas quais a terapia anti-retroviral (TARV) não estava disponível e o aleitamento artificial não era promovido, sabe-se que a taxa de transmissão vertical podia chegar 35% (6). Entretanto, a transmissão vertical diminuiu progressivamente nos países desenvolvidos, de 14 para 5%, inicialmente pelo maior acesso ao tratamento com zidovudina (AZT) no esquema proposto pelo estudo ACTG 076 (7-10) e, posteriormente, com uso de terapia múltipla, aleitamento artificial rotineiro e parto cesáreo eletivo (11).

No Estado de São Paulo, antes de 1993, quando já se contra-indicava a amamentação, porém não se indicava o AZT profilático, o índice de transmissão vertical de HIV era de 16% (12). A partir de 1994, o Programa de AIDS do Ministério da Saúde passou a disponibilizar AZT gratuitamente, na forma de comprimidos para tratamento de adultos e na forma de xarope para crianças. No final de 1996, disponibilizou o AZT para uso parenteral, viabilizando a utilização do esquema profilático completo do ACTG 076 (13). Foi normatizada a sorologia para HIV na rotina pré-natal e, posteriormente, disponibilizou-se o teste rápido em maternidades para mulheres que iniciassem tardiamente o acompanhamento ou que chegassem em trabalho de parto sem informação sorológica. Em seguida, o consenso terapêutico nacional passou a recomendar TARV múltipla para adultos sintomáticos ou com CD4 baixo ou carga viral elevada, e o uso de

monoterapia com o AZT ficou reservado para gestantes sem indicação clínica ou laboratorial da TARV múltipla, mantendo-se sempre a terapia endovenosa no parto e a terapia oral para o recém-nascido (14). Acompanhando as recomendações internacionais que reconheciam mais benefícios que riscos, a cesárea eletiva passou a ser recomendada, posteriormente, para casos que não atingissem controle virêmico plasmático (carga viral > 1 000 cópias/mL) a partir de 34 semanas (15).

Se, por um lado, o panorama epidemiológico do ano de 2000 mostrava expansão da epidemia na população feminina em idade reprodutiva, por outro lado essa ágil política de intervenções profiláticas gratuitas pelo Sistema Único de Saúde, seguindo consensos de especialistas, mostrou uma eficiência sem precedentes, confirmada pela redução progressiva dos casos notificados (16).

O CAISM/UNICAMP, que desde 1988 oferece acompanhamento pré-natal interdisciplinar para mulheres infectadas pelo HIV, caracterizou-se como um centro de treinamento e esteve representado em todos os grupos de especialistas que discutiram os consensos terapêuticos nacionais. Como hospital público, pôde implementar sem atraso as condutas recomendadas na rotina assistencial. Dessa forma, vivenciou quatro fases distintas de profilaxia da transmissão vertical de HIV ao longo de 11 anos: a primeira fase foi de 1990 a 1994, quando não se dispunha de TARV para profilaxia, sendo apenas contra-indicado o aleitamento materno; a segunda fase, de 1995 a 1996, quando se iniciou o uso de AZT oral para a gestante e o recém-nascido; a terceira fase, de 1997 a 1998, período da utilização do AZT na gestação, no trabalho de parto, no parto e pelo recém-nascido; e a quarta fase, de 1999 a 2000, quando se introduziu TARV em esquema duplo ou triplo, associado com parto cesáreo eletivo. Assim, o objetivo do presente estudo foi comparar o efeito das sucessivas medidas profiláticas adotadas na rotina assistencial sobre as taxas de transmissão vertical de gestantes infectadas pelo HIV que tiveram acom-

panhamento no CAISM entre os anos de 1990 e 2000.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo operacional de coorte. Foram comparados quatro períodos sucessivos durante os quais vigoraram diferentes rotinas assistenciais para controle da transmissão vertical do HIV. Foram incluídas as mulheres com infecção pelo HIV e parto no CAISM/UNICAMP entre 1990 e 2000. Foram excluídos os casos em que a gravidez evoluiu para abortamento ou óbito fetal. A amostra foi identificada e os dados obtidos através de livros de registro clínico da instituição e dos prontuários clínicos da mãe e do recém-nascido. Na busca das crianças faltantes, utilizou-se o contato do responsável, conforme o registro do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital das Clínicas.

Foi realizada uma análise comparativa das características sociodemográficas, do acompanhamento pré-natal, do uso de TARV e das características do parto. A taxa de transmissão vertical do HIV foi calculada para as diferentes fases do estudo. TARV múltipla foi definida como qualquer combinação de mais de uma droga. Em seguida, foi analisado o efeito específico das diferentes intervenções através de razões de risco, seguida de análise multivariada das intervenções através do modelo de Breslow-Cox. As possíveis associações entre variáveis foram testadas através do teste do qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates e ANOVA ou pelo teste exato de Fisher, quando apropriado. O protocolo do estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

RESULTADOS

De janeiro de 1990 a dezembro de 2000, foram realizados 35 318 partos na instituição. Foram identificadas 262 gestações de mulheres infectadas pelo HIV (taxa de gestações HIV-positivas = 0,74%). Excluíram-se 31 gestantes com parto em outras instituições, três óbitos

TABELA 1. Características sociodemográficas das mulheres infectadas pelo HIV com partos nas diferentes fases de intervenção^a, Campinas, Estado de São Paulo, Brasil

Característica	1990 a 1994		1995 a 1996		1997 a 1998		1999 a 2000		P
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Idade (anos)									0,02 ^b
<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 ^c
Até 4 ^a série/ensino fundamental	5	16,1	7	21,2	9	20,5	16	21,9	
Após 4 ^a série/ensino fundamental	26	83,9	26	78,8	35	79,5	57	78,1	
Ignorado	10		4		2		0		
Cor									0,78 ^b
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	
Ignorado	14		2		5		0		
Número de gestações									0,76 ^c
1 a 2	21	51,2	21	56,8	20	43,5	34	46,6	
3 a 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 ^b
0 a 2	31	75,6	33	89,2	33	71,7	52	71,2	
3 a 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		

^a Primeira fase (1990 a 1994): sem terapia anti-retroviral para profilaxia, aleitamento materno contra-indicado; segunda fase (1995 a 1996): uso de AZT oral para gestante e recém-nascido; terceira fase (1997 a 1998): AZT na gestação, trabalho de parto, parto e no recém-nascido; quarta fase (1999 a 2000): terapia anti-retroviral em esquema duplo ou triplo e parto cesáreo eletivo.

^b Teste exato de Fisher.

^c Ajustado pela idade cronológica.

fetais, 18 casos com abortamento e 13 mulheres que ainda eram gestantes no fim do período de coleta de dados. Assim, 197 gestações com 201 crianças (quatro gemelares) entraram no estudo. Perdeu-se o seguimento das crianças em oito casos, e outros quatro casos ainda estavam em seguimento, restando 185 crianças que tinham conclusão diagnóstica para análise. As 197 gestações ocorreram em 184 mulheres portadoras do HIV; nove mulheres tiveram duas gestações e duas mulheres tiveram três gestações. Dos quatro pares de gêmeos, o seguimento foi perdido para as duas crianças que nasceram na primeira fase e os outros três pares foram considerados negativos.

Os 197 partos se distribuíram da seguinte forma: 41 (20,8%) na primeira fase (1990 a 1994); 37 (18,8%) na segunda fase (1995 a 1996); 46 (23,3%) na terceira fase (1997 a 1998); e 73 (37,1%) na quarta fase (1999 a 2000). A média de idade das mulheres foi de 25,2 anos, sendo maior na última fase (26,8 anos, $P < 0,01$). A maioria das gestantes tinha

escolaridade além da 4^a série do ensino fundamental, era de cor branca e tinha até dois partos prévios (tabela 1).

A minoria referiu ter sido usuária de drogas. O percentual de mulheres conhecedoras do comportamento de risco do parceiro e de sua condição sorológica aumentou ao longo das fases. Também houve aumento progressivo do uso de algum método anticoncepcional no momento da gravidez. Na quarta fase, 23,5% das mulheres planejaram a gestação, percentual que mostrou aumento significativo ao longo das quatro fases (tabela 2).

Houve aumento na proporção de casos que realizaram pelo menos uma consulta pré-natal e na precocidade do seu início ao longo da década. O AZT oral foi utilizado de forma isolada por 86 mulheres (43,65%) e por outras sete mulheres que já o utilizavam antes de engravidar (na terceira fase). Houve aumento acentuado na proporção de mulheres que utilizaram a TARV múltipla (duas ou mais drogas), de 0% na primeira fase para 46,6% da amostra na

quarta fase. A associação de dois inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos (ITRAN) foi a combinação mais freqüente, observada em 25 casos (AZT+didanosina, ou DDI, em 16 casos e AZT+lamivudina, ou 3TC, em nove casos). O uso de AZT+3TC associados à nevirapina (inibidor não-análogo dos nucleosídeos, ITRNN) ocorreu em três casos. A associação entre dois ou mais ITRAN com uma droga inibidora da protease ocorreu em 14 casos, sendo o esquema mais comum AZT+ 3TC+nelfinavir (NFV).

Em 83,2% dos casos ($n = 164$) não houve ruptura das membranas ou ela ocorreu até 4 horas antes do parto. Na terceira fase ocorreu o maior número de casos em que a ruptura das membranas se deu mais de 4 horas antes do parto (tabela 3). Dos 197 partos, 85 foram vaginais (69 normais e 16 fórcepe) e 112 foram cesáreos (66 eletivos e 46 após o início das contrações do trabalho de parto). A episiotomia foi realizada em 42 partos por via vaginal, a maioria ($n = 19$) na primeira fase.

TABELA 2. Características epidemiológicas das mulheres infectadas pelo HIV com partos nas diferentes fases de intervenção^a, Campinas, Estado de São Paulo, Brasil

Característica	1990 a 1994		1995 a 1996		1997 a 1998		1999 a 2000		P
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Usuária de droga									0,16 ^b
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		
Parceiro HIV-positivo									< 0,01 ^b
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		
Parceiro com risco conhecido									< 0,01 ^b
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		
Gestação planejada									0,05 ^b
Sim	1	5,9	2	6,5	4	9,3	16	23,5	
Não	19	59,4	15	60,0	15	44,1	14	50,6	
Ignorado	9		12		12		5		
Uso prévio de método anticoncepcional									< 0,01 ^c
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		

^a Primeira fase (1990 a 1994): sem terapia anti-retroviral para profilaxia, aleitamento materno contra-indicado; segunda fase (1995 a 1996): uso de AZT oral para gestante e recém-nascido; terceira fase (1997 a 1998): AZT na gestação, trabalho de parto, parto e no recém-nascido; quarta fase (1999 a 2000): terapia anti-retroviral em esquema duplo ou triplo e parto cesáreo eletivo.

^b Ajustado pela idade cronológica.

^c Teste exato de Fisher.

TABELA 3. Características dos partos das mulheres infectadas pelo HIV nas diferentes fases de intervenção^a, Campinas, Estado de São Paulo, Brasil

Característica	1990 a 1994		1995 a 1996		1997 a 1998		1999 a 2000		P ^b
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Ruptura membranas									0,34
≤ 3 horas	34	89,5	31	86,1	34	77,3	65	89,1	
> 3 horas	4	10,5	5	13,9	10	22,7	8	10,9	
Ignorado	3		1		2		0		
Tipo de parto									< 0,001
Normal com episiotomia	19	46,4	6	16,3	15	32,6	2	2,8	
Normal 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	
Cesárea eletiva	6	14,6	5	13,5	10	21,7	45	61,6	
Cesárea em trabalho de parto	8	19,5	11	29,7	10	21,7	17	23,3	
AZT no parto									< 0,0001
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	

^a Primeira fase (1990 a 1994): sem terapia anti-retroviral para profilaxia, aleitamento materno contra-indicado; segunda fase (1995 a 1996): uso de AZT oral para gestante e recém-nascido; terceira fase (1997 a 1998): AZT na gestação, trabalho de parto, parto e no recém-nascido; quarta fase (1999 a 2000): terapia anti-retroviral em esquema duplo ou triplo e parto cesáreo eletivo.

^b Teste exato de Fisher.

Dos 197 partos, em 125 (63,5%) foi utilizado o AZT endovenoso intraparto, sendo 10 no final da segunda fase, 43 na terceira fase e 72 na quarta fase, seguindo recomendação do consenso.

Das 112 cesáreas, 20 ocorreram na terceira e 62 na quarta fase; nesta fase, 45 foram eletivas (tabela 3).

Vinte e duas crianças foram consideradas infectadas pelo HIV e 163 tive-

ram o diagnóstico afastado, o que representa 11,9% de transmissão vertical para qualquer fase de intervenção. Observou-se uma queda importante, de 32,3% na primeira fase, a maior taxa,

TABELA 4. Razão de risco da transmissão vertical do HIV por fase de intervenção profilática no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, Brasil, década de 1990

Fase ^a	Transmissão				Razão de risco (IC95%)
	Sim		Não		
	No.	%	No.	%	
Primeira	10	32,3	21	67,7	Referência
Segunda	9	25,7	26	74,3	0,80 (0,37 a 1,70)
Terceira	1	2,2	45	97,8	0,07 (0,01 a 0,50)
Quarta	2	2,9	67	97,1	0,09 (0,02 a 0,39)

^a Primeira fase (1990 a 1994): sem terapia anti-retroviral para profilaxia, aleitamento materno contra-indicado; segunda fase (1995 a 1996): uso de AZT oral para gestante e recém-nascido; terceira fase (1997 a 1998): AZT na gestação, trabalho de parto, parto e no recém-nascido; quarta fase (1999 a 2000): terapia anti-retroviral em esquema duplo ou triplo e parto cesáreo eletivo.

TABELA 5. Razão de risco para a transmissão vertical do HIV segundo cada intervenção isoladamente, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, Brasil, década de 1990

Intervenção	Transmissão				Razão de risco (IC95%)
	Sim		Não		
	No.	%	No.	%	
Tipo de parto					
Cesárea eletiva	4	6,4	58	93,6	Referência
Cesárea em trabalho de parto	4	9,1	40	90,9	1,41 (0,37 a 5,33)
Normal sem episiotomia	2	8,0	23	92,0	1,24 (0,24 a 6,35)
Normal com 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)
Terapia ARV					
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 ^a	0	0,0	44	100,0	Não calculado
Amamentação					
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 Qualquer combinação de mais de uma droga anti-retroviral.

para 2,9% na quarta fase. A tabela 4 apresenta a distribuição dos casos de transmissão vertical por fase, acompanhada 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.

A tabela 5 mostra a razão de risco de transmissão vertical do HIV segundo as diferentes intervenções. 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.

DISCUSSÃO

Houve uma significativa redução na transmissão vertical do HIV na coorte estudada durante a década de 1990, de 32,3% entre 1990 e 1994 e 25,7% em 1995 a 1996 para 2,2% em 1997 a 1998 e 2,9% entre 1999 e 2000. A introdução do componente intraparto do AZT foi um marco significativo da terceira fase, seguido da utilização

progressiva da terapia múltipla, não havendo nenhuma transmissão entre gestantes com mais de uma droga anti-retroviral. Ao mesmo tempo, ocorreu um aumento na idade média entre as gestantes, maior uso de método anticoncepcional prévio à gestação e aumento progressivo no conhecimento acerca do estado sorológico e gradiente de risco do parceiro.

Sabe-se que a infecção pelo HIV modula, mas não anula, o desejo de ter filhos, observado em elevado percentual entre homens e mulheres infectados (17, 18). Por outro lado, se nos anos 1980 a metade das crianças brasileiras infectadas morria em 20 meses, 75% sobreviveram por mais de 48 meses nos casos diagnosticados entre 1997 e 1998 (19). Essa associação de condições favorece a mudança de expectativa reprodutiva dos casais soropositivos, o que parece ocorrer nesta coorte, em que se observa aumento de gestações planejadas, precedidas por maior uso de anticoncepcionais.

A transmissão vertical para as gestantes que utilizaram o esquema ACTG 076 completo foi de 6,6%, contra 34,0% para aquelas que não fizeram uso desse protocolo terapêutico. A diferença de 80,6% entre elas é maior do que os 67,5% encontrados na avaliação original do ACTG 076 (7), o que sugere que a amostra do estudo foi satisfatória.

Quanto à eficácia de intervenções como tipo de parto e amamentação, os dados sugerem impacto na redução dos riscos de transmissão. Estudos observacionais mostraram, desde o início da epidemia, que a amamentação traz um risco adicional de transmissão (20). O mesmo foi encontrado neste estudo, no qual qualquer amamentação quintuplicou o risco de transmissão. Na primeira fase, quando nenhuma TARV era utilizada e 16% das mulheres amamentaram, a transmissão ocorreu em 32,3% dos casos independentemente da amamentação, mas foi observada em quatro das cinco mulheres que amamentaram. Entretanto, quase um quarto dos casos dessa fase não retornou para seguimento, não havendo parâmetros laboratoriais para controlar os resultados pelo quadro imunológico da gestante nem pela presença de complicações

clínicas ou obstétricas. Além disso, frequentemente ocorria retorno das crianças para controle apenas quando ficavam doentes, um importante viés na amostra. Todos esses são fatores que podem ter superestimado a transmissão encontrada. Se os 10 casos considerados perdidos fossem de crianças não infectadas (o mais provável), a taxa de transmissão vertical cairia para 24,4% no período, mas ainda assim ficaria acima da taxa de 16% observada para os partos realizados no Estado de São Paulo de 1988 a 1992 (12).

Na segunda fase, compreendendo os anos de 1995 e 1996, encontrou-se uma taxa de transmissão vertical de 25,7%. O AZT em ampola foi disponibilizado para uso no trabalho de parto apenas em outubro de 1996. Nas crianças que se tornaram infectadas mesmo usando o AZT, a infecção pode ter ocorrido antes do início do tratamento, ou pela ineficácia relativa do AZT em suprimir a replicação viral materna na gestação, faltando o componente de profilaxia pós-exposição quando se utiliza o AZT intraparto (7).

Na terceira fase, com o esquema ACTG 076 já implementado na rotina assistencial, observou-se transmissão vertical de 2,17%. O único caso identificado utilizou esquema completo de AZT com início tardio (31ª semana), quando a gestante compareceu para acompanhamento pré-natal. O parto foi normal com episiotomia, e não houve ruptura prematura ou precoce das membranas. Pode ter ocorrido transmissão intra-útero ou na passagem pelo canal de parto, na presença de carga viral elevada.

A significativa redução da transmissão do HIV, de 25,7 para 2,2% (90%) entre a segunda e a terceira fases, poderia ser explicada por fatores de confusão não controlados na análise por fases (não por intervenções), como ocorre nos estudos clínicos avaliados por intenção de tratamento (21). Cerca de 20% das mulheres da terceira fase, quando a intervenção padrão era o uso do esquema ACTG 076 completo, já utilizaram TARV múltipla, inicialmente com duas drogas (15). Como a transmissão não ocorreu no grupo com TARV múltipla, o impacto dessa

intervenção na terceira fase deve ter sido muito significativo. De qualquer forma, nosso sucesso com a adoção do protocolo ACTG 076 coincide com o relato de ensaios clínicos internacionais (22). No Estado de São Paulo, registrou-se redução de 58,9% nos casos notificados de AIDS perinatal de 1997 a 2002, com aumento de 73,7% no uso de AZT de 1997 a 2004 (23).

O achado de transmissão vertical menor do que 9% quando se avaliou o impacto da utilização de AZT é similar ao que se observou em outro serviço universitário público no mesmo Estado, no mesmo período (24). Sabe-se que o AZT, iniciado apenas no parto ou nas primeiras 48 horas de vida, foi capaz de reduzir a transmissão vertical do HIV de 26% para 10% (25). Isso reforça a responsabilidade do obstetra de não perder oportunidades de prevenção, num país onde os medicamentos anti-retrovirais estão disponíveis gratuitamente.

Nos dois casos de transmissão da última fase, a cesárea eletiva foi realizada por volta da 40ª semana de gestação. Um deles usou o ACTG 076 completo, iniciado com 24 semanas; no outro caso, com diagnóstico realizado pelo teste rápido no momento da internação, o AZT foi utilizado no período intraparto e pelo recém-nascido. Nesses casos, nos quais não se identificou nenhum outro dos clássicos fatores de risco para transmissão vertical, pode ter ocorrido ineficiência do AZT em suprimir a replicação viral materna, ou o vírus poderia apresentar características genotípicas que lhe conferiram resistência ao AZT, algo que não se avaliava naquele período, ou, ainda, a transmissão pode ter ocorrido intra-útero num período anterior ao início da TARV.

Não observamos nenhum caso quando a TARV múltipla foi utilizada, independentemente da via do parto e da associação de drogas utilizada (duas ou mais e suas combinações). Vários estudos demonstraram taxas de transmissão vertical do HIV entre 0 e 2% quando se utilizou TARV com três drogas, com ou sem inclusão de um inibidor de protease (26, 27, 11). Também no Brasil, estudos de coorte demonstraram similar eficácia da asso-

ciação de três drogas, com 2,5 e 3,2 % de transmissão vertical (28, 29). Por se tratar de um estudo retrospectivo, sobre a implementação de protocolos clínicos, há limitações para avaliar a eficácia e os efeitos colaterais das drogas utilizadas. Não foi possível avaliar o efeito da imunodeficiência laboratorial, mensurada pelas células T CD4, da carga plasmática do HIV, nem da adesão à terapia pela gestante.

Em nossa casuística, não ocorreu diferença da transmissão vertical entre casos submetidos a parto cesáreo (eletivo ou não) e parto normal sem episiotomia, embora o número restrito de casos possa ter impedido a observação de alguma diferença. No entanto, o parto normal com episiotomia e o uso de fórceps aumentaram significativamente a ocorrência, com razão de risco de 3,5 a 4,0 em relação à cesárea eletiva. Esses resultados devem ser considerados com cautela, porque o risco está estimado com base em um pequeno número de casos.

Já se relatou transmissão vertical menor do que 2% (30) ou até ausência da transmissão (31) em mulheres que utilizaram o AZT e tiveram cesárea eletiva. Em março de 1998, um estudo aleatório do tipo de parto, com 257 pares mães-filhos em seis países, encontrou transmissão vertical de 1,7% em crianças que nasceram por cesárea eletiva contra 10,7% para as crianças nascidas por parto vaginal, quando poucas mães receberam terapia com o AZT (32). Mais recentemente, mesmo em gestantes sob terapia múltipla, o parto cesáreo eletivo se mostrou associado à menor transmissão (11). Os fatores de confusão no risco de transmissão incluem a presença e a duração da ruptura de membranas prévias ao parto, a presença, a duração e a intensidade das contrações uterinas no trabalho de parto, o uso de ocitocina exógena, o estágio da doença, a carga viral, o nível de CD4 e a nutrição materna, além da via de parto e da amamentação. O controle dessas múltiplas variáveis é uma tarefa cada vez mais difícil frente ao reduzido poder dos estudos, decorrente da baixa frequência da transmissão congênita que resulta das intervenções profiláticas.

É interessante ressaltar a similaridade da transmissão vertical quando se comparam cesárea eletiva, cesárea após início do trabalho de parto ou parto vaginal sem episiotomia. Esses achados despertam o questionamento sobre o papel da episiotomia *versus* o trabalho de parto na fisiopatologia da transmissão. No parto vaginal sem episiotomia, o tempo de trabalho de parto é frequentemente menor. Não avaliamos esse aspecto, essencial na fisiologia do trabalho de parto, que vem sendo negligenciado na literatura pertinente.

Suspeitou-se que a TARV pudesse aumentar as taxas de prematuridade e do baixo peso em recém-nascidos de mulheres HIV-positivas que usam monoterapia com o AZT (22), ou de parto pré-termo em mulheres tratadas com terapia combinada (26). 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 (33). No estudo aqui relatado, a taxa de prematuridade não sofreu redução significativa, de 20,9 para 9,1%, retornando para 18,7% na quarta fase, onde 46,6% das mulheres usaram terapia ARV combinada.

As intervenções de terapia combinada, uso do esquema ACTG 076 completo e suspensão da amamentação mostraram sua inquestionável efetividade, mas a análise da eficácia isolada de algumas intervenções também foi parcialmente prejudicada pelo pequeno número de casos disponíveis. A ausência de transmissão entre as gestantes que receberam TARV múltipla impediu a avaliação do efeito do tipo de parto nesse grupo de inter-

venção; portanto, não se pode informar se a cesárea eletiva trouxe benefício adicional.

CONCLUSÕES

A implementação de intervenções eficazes para reduzir a transmissão vertical do HIV permitiu oferecer às usuárias do serviço público o melhor conjunto possível de ações médicas, garantindo um excelente resultado. A experiência bem-sucedida da interação entre universidade e serviço público de saúde, reduzindo o tempo de implementação de intervenções comprovadamente eficazes, como se viu no caso do controle da transmissão vertical do HIV, é um exemplo a ser reproduzido para outras condições que afetam a saúde materna e perinatal.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. The World Health report 1999—making a difference. Geneva: WHO; 1999.
- World Health Organization. HIV in pregnancy: a review. Geneva: WHO; 1998.
- Brasil, Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Bol Epidemiol AIDS. 2000;XVIII(1):3–23.
- Amaral E, Faúndes A, Gonçalves NS, Pelegrino Junior J, de Souza CA, Pinto e Silva JL. Prevalence of HIV and *Treponema pallidum* infections in pregnant women in Campinas and their association with socio-demographic factors. Sao Paulo Med J. 1996;114:1108–16.
- Szwarcwald CL. Relatório: primeiros resultados do estudo sentinela parturiente. Disponível em: http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/relatorios_07_2005/relatorio_2004_sentinela_parturiente.pdf#search=%22estudo%20sentinela%20Brasil%20HIV%22. Acessado em junho de 2007.
- World Health Organization. The World Health Report. Life in the 21st century: a vision for all. Geneva: WHO; 1998.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, 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. New Engl J Med. 1994;331(18):1173–80.
- Matheson PB, Abrams EJ, Thomas PA, Hernán MA, Thea DM, Lambert G, et al. Efficacy of antenatal zidovudine in reducing perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. The New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. J Infect Dis. 1995;172(2):353–8.
- Mayaux MJ, Teglas JP, Mandelbrot L, Berrebi A, Gallais H, Matheron S, et al. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus—1 transmission in France. J Pediatr. 1997;131(6):857–62.
- Lindgren ML, Byers RH, Thomas P, Davis SF, Caldwell B, Rogers M, et al. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. JAMA. 1999;282(6):531–8.
- European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2005;40(3):458–65.
- Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. AIDS. 1998;12(5):513–20.
- Brasil, Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Vigilância de HIV em gestantes e crianças expostas. Bol Epidemiol AIDS. 2000;XVIII;2.
- Brasil, Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Uso do teste rápido para indicação de profilaxia da transmissão vertical do HIV em gestantes. Bol Epidemiol AIDS. 1999;XII:1.
- Brasil, Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
- De Brito AM, De Sousa JL, Luna CF, Dourado I. Trends in maternal-infant transmission of AIDS after antiretroviral therapy in Brazil. Rev Saude Publica. 2006;40 Suppl:18–22.
- da Silveira Rossi A, Fonsechi-Carvasan GA, Makuch MY, Amaral E, Bahamondes L. Factors associated with reproductive options in HIV-infected women. Contraception. 2005; 71(1):45–50.
- Paiva V, Filipe EV, Santos N, Lima TN, Segurado A. The right to love: the desire for parenthood among men living with HIV. Reprod Health Matters. 2003;11(22):91–100.
- Matida LH, Marcopito LF, Succi RC, Marques HH, Della Negra M, Grangeiro A, et al. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. Braz J Infect Dis. 2004;8(6):419–23.
- Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breast feeding. Lancet. 1992;340(8819):585–8.
- Fletcher R, Fletcher S. Clinical epidemiology: the essentials. 4th ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2006.
- Is zidovudine therapy in pregnant HIV-infected women associated with gestational age and birthweight? The European Collaborative Study. AIDS. 1999;13(1):119–24.
- Matida LM, da Silva MH, Tayra A, Succi RC, Gianna MC, Gonçalves A, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in São Paulo state, Brazil: an update. AIDS. 2005;19 Suppl 4:S37–41.

24. Mussi-Pinhata MM, Kato CM, Duarte G, Paschoini MC, Bettiol H, Quintana SM. Factors associated with vertical HIV transmission during two different time periods: the impact of zidovudine use on clinical practice at a Brazilian reference center. *Int J STD AIDS*. 2003;14(12):818-25.
25. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French T, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998; 339(2):1409-14.
26. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *Swiss HIV Cohort Study, The Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study*. *AIDS*. 1998;12(18):F241-7.
27. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol*. 1999;94(5 Pt 1): 641-6.
28. Nogueira SA, Abreu T, Oliveira R, Araujo L, Costa T, Andrade M, et al. Successful prevention of HIV transmission from mother to infant in Brazil using a multidisciplinary team approach. *Braz J Infect Dis*. 2001;5(2):78-86.
29. Kreitchmann R, Fuchs SC, Suffert T, Preussler G. Perinatal HIV-1 transmission among low income women participants in the HIV/AIDS Control Program in Southern Brazil: a cohort study. *BJOG*. 2004;111(6):579-84.
30. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA*. 1998;280(1):55-60.
31. Grosch-Wörner I, Schäfer A, Oblanden M, Maier RF, Seel K, Feiterna-Sperling C, et al. An effective and safe protocol involving zidovudine and cesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. *AIDS*. 2000;14(18):2903-11.
32. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. The European Mode Of Delivery Collaboration. *Lancet*. 1999;353(9158):1035-9.
33. The European Collaborative Study; Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*. 2000;14(18):2913-20.

Manuscrito recebido em 13 de outubro de 2006. Aceito em versão revisada em 17 de maio de 2007.

ABSTRACT

Timely implementation of interventions to reduce vertical HIV transmission: a successful experience in Brazil

Objective. To describe the impact, at the public maternity facility of a university hospital in Brazil, of the rapid implementation of new guidelines recommended by national consensus panels concerning the prevention of vertical HIV transmission.

Method. We performed a retrospective study of deliveries by HIV-infected women at the public maternity facility of a university hospital in the city of Campinas, São Paulo, Brazil, from 1990 through 2000. The guidelines utilized at the facility during this period were: (1) from 1990 through 1994, contraindication to breast-feeding and no use of antiretroviral drugs; (2) 1995 and 1996, use of zidovudine (AZT) by the pregnant woman and the newborn; (3) 1997 and 1998, use of AZT according to the ACTG 076 protocol; and (4) 1999 and 2000, multiple antiretroviral agents and elective cesarean delivery. All the antiretroviral drugs were provided for free by Brazil's public health care system. The vertical transmission rate was calculated for each of the four stages, and the risk ratio for congenital transmission was calculated for each stage and for each prophylactic intervention separately (breast-feeding, type of antiretroviral drug, type of delivery).

Results. We studied 197 deliveries at the public maternity facility over that 1990-2000 period. Over the four stages, the rate of vertical transmission decreased: it was 32.3% in the first stage, 25.7% in the second, 2.2% in the third, and 2.9% in the fourth. The most pronounced decrease, observed from the second to the third stage, occurred after introduction of the full ACTG 076 regimen. The use of combined antiretroviral agents increased from 0% in the first stage to 46.4% in the fourth stage. There were no cases of vertical transmission in pregnant women treated with multiple drugs. The risk of vertical HIV transmission was 5 times as great with breast-feeding vs. no breast-feeding (risk ratio = 5.06), 5 times as great with no antiretroviral therapy vs. the full ACTG 076 regimen (risk ratio = 5.29), and 4 times as great with forceps delivery vs. elective cesarean delivery (risk ratio = 4.13).

Conclusion. The timely adoption of up-to-date interventions recommended by national consensus panels, along with the free provision of antiretroviral drugs, was effective in reducing congenital HIV transmission in this public maternity facility. The interaction between the university hospital health service and the public health service reduced the time needed for implementation of proven, effective interventions, and this experience could serve as an example for other maternal and perinatal health situations.

Key words

Pregnancy; HIV; infection/congenital; evidence-based medicine; disease transmission, vertical; Brazil.