

# “MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS ASSOCIADAS AO USO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NO CAISM DE 2016 A 2020”

*Palavras-Chave: Gestação; Infecção por HIV; Malformações fetais.*

**Renata Berlinger Saraiva\***

**Dr.<sup>a</sup> Dafny Soares Leitão<sup>‡</sup>**

**Profa. Dr.<sup>a</sup> Adriane Maria Delicio<sup>‡</sup>**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Helaine Maria Besteti Pires<sup>‡</sup>**

## INTRODUÇÃO

No mundo existem aproximadamente 40 milhões de pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Quase metade dessas infecções ocorrem em mulheres, a maioria em idade reprodutiva. Dos infectados, o sexo feminino corresponde a 49,6% e crianças abaixo de 15 anos a 4,5% das infecções por HIV. <sup>(1)</sup> Em mulheres, a exposição heterossexual é a principal via de exposição, sendo responsável por 86,5% dos casos. Em crianças menores de 13 anos de idade, a transmissão vertical é a principal via compreendendo 86,2% das infecções <sup>(2)</sup> e disso resulta a importância de sua prevenção. Na ausência de qualquer intervenção, a taxa de TV do HIV é da ordem de 20%, caindo para cifras inferiores a 1% com a utilização de intervenção medicamentosa adequada.<sup>(3,4,5)</sup> No Brasil, o esquema preferencial de primeira linha sugere a combinação de três antirretrovirais: um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo (ITRNt), um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) e um inibidor da integrase (II). O esquema combinado preferencial era tenofovir/lamivudina/raltegravir (TDF/3TC/RAL), recentemente substituído pela

liberação do dolutegravir como a terceira droga do esquema, em substituição ao raltegravir: essa troca melhora a barreira genética e o custo do tratamento.

Na impossibilidade de seu uso, pode-se substituir o TDF por AZT ou abacavir (ABC) – este último somente se não houver a mutação HLA-B5701, e o RAL por atazanavir/ritonavir (ATV/R) ou efavirenz (EFV), sendo a didanosina (ddl) contraindicada durante a gravidez. É importante lembrar que a proposta anterior inseria o dolutegravir após 12 semanas como primeira linha de tratamento na gestação.<sup>(6)</sup> Recentemente foi liberada a utilização do Dolutegravir no primeiro trimestre. Embora a TARV traga grandes benefícios para a prevenção da transmissão vertical, seus efeitos adversos ainda não estão plenamente estabelecidos, principalmente o seu potencial teratogênico. A droga mais polêmica anteriormente foi o EFV, um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo (ITRNN) e uma droga alternativa para uso na gravidez nos Estados Unidos.<sup>(24)</sup> A Organização Mundial da Saúde (OMS) o recomenda como regime alternativo de primeira linha para uso em indivíduos com HIV, incluindo mulheres grávidas, em ambientes com recursos limitados, como a África.<sup>(25)</sup> Recentemente, apareceram dúvidas em relação ao potencial teratogênico da classe dos inibidores de integrase, principalmente o dolutegravir. Dados mais recentes questionam esse potencial. O presente estudo teve como objetivo avaliar as possíveis malformações fetais decorrentes da exposição à terapia antirretroviral intraútero em uma coorte de gestantes soropositivas e seus respectivos recém-nascidos expostos do CAISM-UNICAMP e HC-UNICAMP, no período de 2016 a

\*Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brasil.

†Orientador - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM, FCM, UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.

‡Co-autor - Departamento de Moléstias Infecciosas, HC-UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.

Este projeto de pesquisa é apoiado pelo “Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)”.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

2020. Sua importância advém da necessidade da realização de um maior número de estudos para esclarecer a segurança desse tipo de terapia no período gestacional e do alto número de gestantes HIV positivas no CAISM-UNICAMP, possibilitando a obtenção de resultados confiáveis e atualizados dos últimos anos.

## **METODOLOGIA**

### **Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo observacional analítico, de coorte, retrospectivo. É constituído por uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV e de seus recém-nascidos seguidos no Serviço de Obstetria do CAISM/UNICAMP, no período de 2016 a 2020, visando a avaliação das possíveis malformações congênitas decorrentes da exposição à TARV intraútero.

### **Tamanho da amostra**

O tamanho amostral necessário para avaliar o impacto da TARV na ocorrência de malformações foi estimado em 76 casos; foram atendidas no serviço aproximadamente 130 mulheres nesse período. Cada par mãe-criança foi identificado com um número e os dados colhidos submetidos a uma análise descritiva inicial das características sociodemográficas, acompanhamento pré-natal, tipo de terapia antirretroviral e ocorrência de defeitos congênitos, através de distribuição percentual ou média, sendo também analisada a interferência do tipo de terapia antirretroviral em relação às possíveis malformações fetais e a presença de infecções congênitas associadas a estas.

### **Crítérios de inclusão e exclusão**

Foram critérios de inclusão mulheres infectadas pelo HIV com diagnóstico antes da gestação, durante a gestação ou durante o parto, que foram acompanhadas na assistência de Pré-Natal Especializado (PNE) e/ou Centro Obstétrico do CAISM-UNICAMP, durante o período do estudo e que se expuseram a TARV. Foram excluídos os casos em que a gravidez evoluiu para abortamento ou em que o parto se realizou em outro serviço, mesmo que a paciente tenha realizado acompanhamento no PNE e/ou Centro Obstétrico do CAISM-UNICAMP.

### **Coleta de dados**

A lista de mulheres portadoras do HIV foi obtida através do livro de registro de casos de mulheres soropositivas do PNE e do Centro Obstétrico do CAISM-UNICAMP e do registro do Centro de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e Serviço de Vigilância Epidemiológica (SVE) do CAISM. Após a listagem dos nomes e dos respectivos números de registro hospitalar, foi realizado o levantamento das fichas obstétricas e dos prontuários clínicos maternos e neonatais, no CAISM e HC.

Uma vez que os recém-nascidos não têm prontuário clínico aberto nos primeiros dias de vida (exceto nos casos de intercorrência neonatal grave, como internação em terapia intensiva) e seus nomes são registrados no prontuário da mãe, foi necessária uma busca especial para identificação das crianças e de seus respectivos nomes, que ocorreu através da: busca do prontuário clínico próprio da criança, se ocorreu internação neonatal; listagem de crianças sob seguimento no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC; cadastro do recém-nascido no Serviço Social do HC e do CAISM; registro da criança como caso de TV no Serviço de Vigilância Epidemiológica do HC; contato com as mães e busca ativa.

### **Análise Estatística**

Foi feita uma análise descritiva das características sociais e demográficas, acompanhamento pré-natal, tipo de TARV e ocorrência de malformações fetais, através de distribuição percentual ou média, conforme indicado. Foi também analisada a interferência do tipo de TARV em relação às malformações fetais.

A prevalência dos fatores pesquisados foi avaliada a partir de frequências simples (n) e relativas (%).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Até o momento foi obtida uma casuística de 128 pares mãe-filho, ocorrendo gestação gemelar em 4% dos casos. As mães dessa amostra têm como características: média de idade de 31 anos, variando de 17 a 45; maioria das mães possui Ensino Médio completo; 64% são brancas; 26 % são primigestas; e a média de paridade é de 1, variando de 0 a 5 partos anteriores a atual gestação; 98 mães possuíam outros

filhos vivos, variando de 1 a 5 outros filhos vivos prévios.

Iniciaram terapia antirretroviral (TARV) pela primeira vez na gravidez 29% das pacientes. Engravidaram em uso de terapia antirretroviral, 57% das mulheres, sendo que dessas 41% estavam em TARV com Inibidor de Protease (57% Atazanavir, 17% Darunavir, 27% Lopinavir), 11% TARV com Inibidor de Integrase (13% Raltegravir, 88% Dolutegravir), 47% TARV com Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos (97% Efavirenz, 3% Nevirapina). Apenas 42% possuíam boa adesão prévia à terapêutica.

Entre as complicações e infecções detectadas nestas gestantes durante a gravidez destacam-se: 31% apresentaram infecção do trato urinário, 21% vaginose bacteriana, 18% diabetes, 17% colonização pelo *Streptococo* do grupo B, 15% infecção de vias aéreas superiores, 14% uso de drogas ilícitas, 13% candidíase vaginal, 11% hipertensão, 10% sífilis, 9% trabalho de parto prematuro, 9% restrição de crescimento fetal e 8% hipotireoidismo. 28% eram tabagistas, 20% fizeram uso de álcool durante a gestação. A Idade Gestacional média no parto foi de 38 semanas, variando de 25+2 a 41+2 semanas.

Em relação ao número de linfócitos T tipo CD4 das gestantes, em 84% dos casos tem-se esse conhecimento. Na primeira coleta desde o início da gestação a média foi de 580, variando de 14 a 1662. O número de linfócitos T CD4 no último exame antes do parto teve uma média de 614, variando de 14 a 1848. Quanto à carga viral das gestantes, tem-se esse conhecimento em todos os casos. Na primeira coleta desde o início da gestação foi não detectável em 49% dos casos e entre os casos detectáveis teve uma média de 42.769 cópias, variando de 57 a 363.940 cópias. A carga viral no último exame antes do parto foi não detectável em 80% dos casos e entre os casos detectáveis teve uma média de 42.769 cópias, variando de 44 a 35.759 cópias.

O uso de TARV durante a gravidez aconteceu em todos dos casos, no entanto apenas 77% dos casos possuíam boa adesão à terapêutica. Do total de casos, 47% estavam em TARV com Inibidor de Protease (33% Atazanavir, 23% Darunavir, 43% Lopinavir), 30% TARV com Inibidor de Integrase (92% Raltegravir, 8% Dolutegravir), 28% TARV com Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos (94% Efavirenz, 6% Nevirapina). O

tempo de exposição média a TARV durante a gravidez foi de 31+0 semanas. O tipo de TARV utilizada nas gestantes pode ser encontrado na Tabela 1.

**Tabela 1 – Tipo de TARV utilizada nas gestantes**

Tipo TARV	No gestantes	%
IP	54	42%
II	32	25%
ITRNN	36	28%
IP+II	6	5%
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>100%</b>

Quanto aos dados dos 133 recém-nascidos obtidos até o momento, tem-se uma média de peso ao nascimento de 2911g, variando de 930g a 4385g; de comprimento de 46.7cm, variando de 31.5cm a 52cm; de APGAR de quinto minuto de 9,5, variando de 3 a 10; de Capurro de 38+2 semanas, variando de 31+2 a 41+1 semanas, em 4 casos essa informação não foi encontrada no prontuário materno. Os recém-nascidos foram classificados como PIG (pequenos para a idade gestacional) em 16% dos casos e GIG (grandes para a idade gestacional) em 5%.

Todos os recém-nascidos receberam AZT oral ao nascer. A administração da NVP ocorreu em 17% dos RNs e em 2% dos prontuários essa informação era ignorada. Cabe ressaltar, em relação ao uso de Nevirapina no nascimento, que houve uma mudança no tratamento a partir de 2018 e crianças nascidas antes desse ano podem não ter recebido o medicamento, mesmo tendo indicação de acordo com critérios atuais de utilização - persistência de carga viral detectável na mãe ou desconhecida.

Em relação ao número de linfócitos T tipo CD4 dos filhos, em 85% dos casos tem-se esse conhecimento. Na primeira coleta a média foi de 3.310, variando de 798 a 11.191. O número de linfócitos T CD4 no segundo exame foi encontrado para 69% das crianças, tendo uma média de 3.249, variando de 951 a 7.259. Quanto à carga viral dos filhos na primeira coleta, tem-se esse conhecimento em todos os casos, tendo sido não detectável em 98.5% e detectável em 1.5% dos casos, com uma média de 1.093.029 cópias entre os casos detectáveis. Há informações sobre a 2ª coleta de carga viral nos filhos apenas em 83% dos casos, confirmando a transmissão vertical nos casos da primeira coleta –

com uma média de 1.771.832 cópias - e apresentando-se não detectável nos demais casos. Assim, pode-se afirmar que houve transmissão vertical confirmada em pelo menos 1.5% das crianças nascidas.

Dentre todos os recém-nascidos, 15% apresentaram patologia neonatal, 14% malformação congênita e 1% foi a óbito. Em relação às patologias e achados patológicos neonatais foram encontradas complicações neurológicas (síndromes convulsivas, encefalopatias), osteoarticulares (craniotabes, calcificações), pulmonares (taquipnéia, apnéia, anoxia, pneumotórax, broncodisplasia, doença da membrana hialina), cardiovasculares (persistência de canal arterial, hipertensão pulmonar), gastrointestinais (icterícia, sd. colestática, gastroparesia); endócrinas (hipo e hiperglicemia, hipotireoidismo); infecciosas (sífilis e toxoplasmose congênitas) e genéticas (macrossomia, sd. Down). A frequência de efeitos colaterais observados na amostra de recém-nascidos filhos de mães HIV positivas segundo o tipo de TARV administrada a estas pode ser encontrada na Tabela 2.

**Tabela 2 – Frequência de efeitos colaterais observados na amostra de recém-nascidos filhos de mães HIV positivas segundo o tipo de TARV**

<i>Efeito colateral</i>	<i>IP</i>	<i>II</i>	<i>ITRNN</i>	<i>IP+II</i>	<i>Total</i>
<i>Baixo peso ao nascer</i>	8	4	5	-	17
<i>Prematuridade</i>	11	7	8	-	26
<i>Malformações congênitas</i>	11	1	5	1	18
<i>Patologias neonatais</i>	8	6	4	1	19
<i>Óbito neonatal</i>	-	-	1	-	1
<i>Total</i>	38	18	23	2	81

Em relação às malformações congênitas, elas foram divididas em malformações maiores e malformações menores. Dentre as malformações maiores foram observadas: malformações neurológicas (microcefalia, macrocrania, hidrocefalia); osteoarticulares (artrogripose de membros superiores, pé torto congênito); cardiovasculares (comunicação interventricular); do trato gastrointestinal (atresia de esôfago, ânus imperfurado). Dentre as malformações menores ocorreram: dolicocefalia; criptorquidia; ectopia e pielectasia renais; defeito de segmentação vertebral; dismorfismos menores.

No que diz respeito ao tipo de terapia antirretroviral, foram associadas à TARV com Inibidor de Protease: ao Atazanavir - malformações neurológicas (macrocrania), cardiovasculares

(comunicação interventricular) e malformações menores; ao Darunavir - malformações cardiovasculares (comunicação interventricular), do trato gastrointestinal (atresia de esôfago, ânus imperfurado) e malformações menores; ao Lopinavir - malformações neurológicas (macrocrania) e malformações menores. À TARV com Inibidor de Integrase: ao Dolutegravir - malformações neurológicas (macrocrania) e osteoarticulares (artrogripose de membros, pé torto congênito); ao Raltegravir (somente quando utilizado em conjunto com Darunavir) – malformações cardiovasculares (comunicação interventricular). À TARV com ITRNN: ao Efavirenz - malformações neurológicas (microcefalia, hidrocefalia, macrocrania) e malformações menores. A frequência de malformações congênitas observadas nos recém-nascidos de acordo com o tipo de TARV materna pode ser encontrada na Tabela 3.

**Tabela 3 – Frequência de malformações congênitas observadas nos recém-nascidos de acordo com o tipo de Terapia Antirretroviral materna**

<i>Tipo malformação</i>	<i>IP</i>	<i>II</i>	<i>ITRNN</i>	<i>IP+II</i>	<i>Total</i>
<i>Neurológica</i>	3	1	3	-	7
<i>Osteoarticular</i>	-	2	-	-	2
<i>Cardiovasculares</i>	2	-	-	1	3
<i>Gastrointestinais</i>	2	-	-	-	2
<i>Malf. menores</i>	7	-	2	-	9
<i>Total</i>	14	3	5	1	23

Em relação ao período de início da TARV todos os tipos de malformações ocorreram quando a TARV havia sido iniciada no período pré-gestacional. O Atazanavir (IP) esteve presente nos casos de macrocrania (neurológica), comunicação interventricular (cardiovascular), atresia de esôfago e ânus imperfurado (trato gastrointestinal) e malformações menores. O Darunavir (IP) nos casos de comunicação interventricular (cardiovascular). O Lopinavir somente em malformações menores. O Efavirenz (ITRNN) nos casos de hidrocefalia, dolicocefalia, macrocrania (neurológico) e de malformações menores. Microcefalia (neurológico) ocorreu somente quando a TARV foi iniciada durante o período gestacional.

Analisando os dados acima expostos, não foi possível estabelecer uma clara associação entre um determinado esquema de TARV e uma maior

ocorrência de malformações ou de um tipo específico de malformação congênita; entretanto, a taxa observada de malformações está bem acima da população geral.

Foi também possível relacionar a ocorrência de malformações à presença de infecções e comorbidades durante a gestação. Diabetes gestacional esteve associado a malformações neurológicas, osteoarticulares, cardiovasculares, do trato gastrointestinal e malformações menores. Pré-eclâmpsia, a malformações neurológicas. Tabagismo, etilismo e drogas a neurológicas e cardiovasculares. Toxoplasmose esteve relacionada a malformações neurológicas e Sífilis somente a malformações menores.

## CONCLUSÕES

A taxa de transmissão vertical do HIV foi de 1.5% das crianças nascidas.

A taxa de malformações congênitas encontrada no presente estudo foi de 14%. Considerando-se os resultados obtidos, não foi possível estabelecer uma associação entre exposição a uma classe de TARV e malformações congênitas no que diz respeito às gestantes infectadas pelo HIV e de seus recém-nascidos no Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP, no período de 2016 a 2020.

## Referências

1. UNAIDS/WHO (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS / WORLD HEALTH ORGANIZATION). Global factsheets 2018. Available at [<http://aidsinfo.unaids.org/>], 2020.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Boletim Epidemiológico AIDS/DST. Brasília, Dezembro, 2019.
3. Barral MF, de Oliveira GR, Lobato RC, Mendoza-Sassi RA, Martínez AM, Gonçalves CV. Risk factors of HIV-1 vertical transmission (VT) and the influence of antiretroviral therapy (ART) in pregnancy outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014;56(2):133–138. doi:10.1590/S0036-46652014000200008.
4. Nesheim S, Taylor A, Lampe MA, et al. A framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States. *Pediatrics*. 2012;130(4):738–744. doi:10.1542/peds.2012-0194.
5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. HIV and Pregnant Women, Infants, and Children. Available at [<https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/index.html>], 2020.α.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília. 2018.
7. Department of Health and Human Services (HHS) 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. [<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0/>] (Acesso em 17 abril 2020)..
8. World Health Organization. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. July 2019. [<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/>] (Acesso em 17 abril 2020).