

Vírus da imunodeficiência humana adquirida/HIV no período neonatal

Acquired human immunodeficiency virus/ HIV in the neonatal period

Fabiana Maria Kakehasi¹, Flávia Gomes Faleiro Ferreira¹, Jorge Andrade Pinto², Sílvia de Andrade Carneiro³

DOI: 10.5935/2238-3182.20140057

RESUMO

O bloqueio da transmissão vertical foi uma das maiores vitórias contra a infecção pelo HIV. Houve redução das taxas de infecção a níveis inferiores a 2% com a aplicação de estratégias como reconhecimento da infecção materna (testagem sorológica anti-HIV ou teste rápido) durante o pré-natal ou no momento do parto, uso de antirretrovirais, via de parto eletiva de acordo com a carga viral e substituição do aleitamento materno pelo uso de fórmula láctea infantil. No Brasil, recomenda-se a utilização de esquema antirretroviral composto de três drogas antirretrovirais de duas classes diferentes a partir da 14ª semana de gestação (após o primeiro trimestre) para todas as gestantes infectadas pelo HIV, independentemente dos parâmetros imunológicos ou virológicos, uso de zidovudina por via venosa no momento do parto e de zidovudina para todas as crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, durante as primeiras quatro semanas de vida. Em situações especiais tem-se sugerido a adição de outros antirretrovirais, como a lamivudina e a nevirapina. Os benefícios do uso materno de drogas antirretrovirais para a prevenção da transmissão do HIV para seus filhos são unânimes. A segurança desses regimes em curto prazo já foi demonstrada, mas tem sido descrita associação do uso materno de drogas antirretrovirais e anomalias congênitas, prematuridade, toxicidade mitocondrial, anemia, neutropenia e aumento de enzimas hepáticas. Efeitos graves raramente ocorrem. Ainda é necessário acompanhamento em longo prazo de todas as crianças expostas aos antirretrovirais para responder muitas dúvidas existentes.

Palavras-chave: Infecções por HIV; HIV-1; Antirretrovirais.

ABSTRACT

Blocking mother-to-child transmission was one of the greatest victories against HIV infection. A reduction in infection rates down to below 2% was achieved by applying strategies such as the recognition of maternal infection (HIV serological testing or rapid test) during the prenatal period or at delivery, use of antiretrovirals, elective route of delivery according to the patient's viral load, and replacement of breastfeeding by formula. In Brazil, the recommended regimen includes the use of an anti-retroviral scheme composed of three anti-retroviral drugs from two different classes, from the 14th week of pregnancy (after the first trimester), in all pregnant women infected with HIV regardless of their virological or immunological parameters, use of intravenous zidovudine at the time of delivery, and of zidovudine in all children born to HIV infected mothers during the first four weeks of life. In special situations, adding other antiretrovirals, such as lamivudine and nevirapine, has been suggested. The benefits of maternal use of anti-retroviral drugs to prevent HIV transmission to children are unanimous. The safety of these short-term schemes has already been demonstrated, however, the association between maternal use of antiretrovirals drugs and congenital anomalies, prematurity, mitochondrial toxicity, anemia, neutropenia, and increased liver enzymes have been described. Serious effects rarely occur. Long-term follow-up of all children exposed to antiretroviral drugs is still necessary to answer many existing questions.

Key words: HIV Infections; HIV-1; Anti-Retroviral Agents.

Recebido em: 13/05/2013
Aprovado em: 24/04/2014

Instituição:
Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Jorge A Pinto
E-mail: jpinto@medicina.ufmg.br;
jorgeandradepinto@gmail.com

INTRODUÇÃO

O bloqueio da transmissão vertical foi uma das maiores vitórias contra a infecção pelo HIV: redução das taxas de infecção a níveis inferiores a 2% foi observada ao final da década de 90 com a aplicação de estratégias como o uso materno de antirretrovirais (ARV), via de parto eletiva de acordo com a carga viral e substituição do aleitamento materno pelo uso de fórmula láctea infantil.¹ Estudos realizados nas principais capitais do Sudeste do nosso país têm confirmado a redução desta taxa de transmissão: 3,6% no Rio de Janeiro², 2,4% em São Paulo³ e 3% em Belo Horizonte⁴.

METODOLOGIA

Foi realizada revisão não sistemática da literatura nas bases de dados Pubmed, nos últimos 10 anos, utilizando-se os termos HIV *infection*, HIV-1, *antiretroviral*, *prophylaxis*, *mother-to-child transmission*.

REVISÃO DA LITERATURA

Vias de transmissão materno-fetal

O vírus pode ser transmitido por via vertical em três momentos: no período gestacional; no período periparto (durante o trabalho de parto ou ao nascimento); ou no período pós-parto através do aleitamento materno. Cerca de 20 a 25% das infecções ocorrem durante o período intraútero por diversos mecanismos, como passagem transplacentária do vírus para a circulação fetal ou por células mononucleares maternas infectadas pelo HIV quando alcançam diretamente a circulação fetal ou via infecção célula a célula de camadas placentárias sucessivas a partir do contato no espaço intraviloso. Estima-se que 60 a 75% das transmissões ocorram durante o trabalho de parto ou ao nascimento. Os mecanismos de transmissão incluem: rupturas nas barreiras de proteção da pele da criança com subsequente exposição mucocutânea a sangue e secreções maternas contaminadas; ingestão de fluidos maternos contaminados; microtransfusões transplacentárias durante o trabalho de parto e infecção viral ascendente.

Determinantes da transmissão materno-fetal do HIV

O risco de transmissão vertical do HIV é multifacetado e, assim, diversas estratégias de intervenção durante o período gestacional têm sido estudadas com o objetivo de reduzir as taxas de transmissão materno-fetal do HIV. O reconhecimento das características sociais maternas assim como seu estado de saúde poderão indicar as intervenções positivas para o bloqueio da transmissão. Inicia-se pelo reconhecimento da infecção materna a partir da testagem (sorologia anti-HIV ou teste rápido) durante o pré-natal regular ou no momento do parto.

Associa-se ainda à maior transmissão o tempo prolongado de ruptura de membrana amniótica⁵, com aumento progressivo nas taxas de transmissão vertical do HIV a cada hora transcorrida de ruptura de membrana amniótica. O papel da via de parto na redução da transmissão vertical tem sido importante tema de discussão.⁶⁻⁸ A via cirúrgica pode, teoricamente, exercer seu papel protetor de várias maneiras: por limitar a exposição fetal a sangue e secreções vaginais maternas contaminadas durante a passagem pelo canal de parto; por eliminar riscos potenciais como instrumentação vaginal e episiotomia; por eliminar os riscos associados a doenças sexualmente transmissíveis, devido a processos inflamatórios locais com consequentes lesões epiteliais de mucosa vaginal e viremia local mais significativa; por prevenir microtransfusões materno-fetais nas contrações uterinas durante o trabalho de parto; por diminuir o tempo de exposição a secreções infectadas após ruptura das membranas amnióticas. Entretanto, a intervenção cirúrgica carrega riscos inerentes ao procedimento cirúrgico. Assim, o parto cirúrgico eletivo é recomendado para gestantes na 38ª semana de gestação quando a viremia plasmática é superior a 1.000 cópias/mL ou desconhecida, em dosagem após a 34ª semana de gestação.⁹

Uma das mais consistentes intervenções tem sido o uso de antirretrovirais pela mãe e seu concepto. Tal estratégia visa ao melhor controle da doença, a partir da redução da viremia plasmática materna e do aumento dos níveis de linfócitos T LTCD4⁺ e da ação profilática direta no organismo da criança: por meio da profilaxia pré-exposição, quando os antirretrovirais cruzam a barreira placentária, ou profilaxia pós-exposição, após o nascimento, especialmente os amamentados ao seio materno.

O estudo ACTG076 foi um dos primeiros a evidenciar redução na transmissão vertical entre mães que utilizavam tratamento antirretroviral profilático.¹⁰ Neste estudo duplo-cego, randomizado e controlado com grupo-placebo foram incluídas mulheres entre 14 e 34 semanas de gestação, com contagem de LTCD4⁺ >200 células/mm³ e que não tinham história anterior de uso de drogas antirretrovirais. O grupo experimental era composto de mães que recebiam zidovudina (ZDV) via oral no período pré-parto, via venosa no periparto e seus filhos recebiam a droga via oral por seis semanas a partir de 24 horas de vida. A taxa de transmissão foi significativamente mais baixa no grupo que recebe ZDV em comparação ao grupo-placebo (taxa de transmissão de 8,3% vs. 25,5%, respectivamente), evidenciando redução na taxa de transmissão de aproximadamente 67,5% (IC95%: 40,7-82,1). Desde então, o uso do ZDV durante a gravidez tem sido recomendado como prática rotineira entre gestantes infectadas nos países desenvolvidos, assim como em alguns países em desenvolvimento, como o Brasil.

Após esse marco, vários outros estudos foram realizados com a ZDV prescrita em período de tempo mais curto ou em combinação com outros medicamentos, assim como outros antirretrovirais foram testados para avaliar a eficácia do bloqueio da transmissão vertical.^{11,12} Estudo HIVNET012¹³ avaliou o uso de nevirapi-

na (NVP) em dose única dada às mães em trabalho de parto e a seus filhos imediatamente após o parto comparado a grupo de mulheres que receberam ZDV durante o parto e seus filhos que receberam ZDV durante a primeira semana de vida, demonstrando taxa de transmissão significativamente menor no grupo com NVP (13,1% vs. 25,1% na 14^a a 16^a semanas, p<0,05).

Apesar da praticidade do emprego de antirretroviral em dose única, estudo posterior¹⁴ mostrou frequente aparecimento de isolados virais resistentes a esse medicamento entre as mulheres a ele expostas (19% das mulheres na sexta à oitava semana pós-parto) e em seus filhos (49% das crianças infectadas pelo HIV), evidenciando a fragilidade desse esquema em longo prazo.

Outro estudo multicêntrico¹⁵ avaliou a adição da NVP em dose única ao parto e para o recém-nascido comparado com a administração de placebo para gestantes sob terapia antirretroviral tripla, não sendo observada diferença significativa nas taxas de infecção pelo HIV (1,4% vs. 1,6%, p=0,82).

Sabe-se assim que, quanto maior a complexidade do esquema antirretroviral, definida como a combinação de três antirretrovirais, maior a eficácia no bloqueio da transmissão vertical pelo HIV. A escolha dos antirretrovirais a compor o regime tripla e qual o melhor momento na gestação para iniciá-lo estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Recomendações de antirretrovirais do Programa Nacional de DST e AIDS para gestantes e mulheres infectadas pelo HIV

Período gestacional	Intervenção
1º trimestre (<14ª semana de gestação)	Coletar exames de monitorização imunológica (contagem de linfócitos T CD4) e virológicos (dosagem de viremia plasmática – carga viral/CV). ¹ Se CD4 < 350 células/mm ³ ou sintomatologia de AIDS, doenças que alteram a permeabilidade placentária – iniciar esquema antirretroviral tríplice. Manter esquema antirretroviral no pós-parto. ² Se CD4 > 350 células/mm ³ ou assintomática – aguardar término do 1º trimestre, interromper esquema antirretroviral no pós-parto.
2º trimestre (14ª a 28ª semana)	Independente dos exames de CD4 ou CV: iniciar esquema antirretroviral tríplice. Esquema preferencial: - ZDV + lamivudina/3TC + lopinavir/ritonavir Esquemas alternativos: - ZDV + lamivudina/3TC + nevirapina - ZDV + lamivudina/3TC + efavirenz
3º trimestre (>28ª semana)	Independente dos exames de CD4 ou CV: iniciar esquema antirretroviral tríplice Esquema preferencial: ZDV + lamivudina/3TC + lopinavir/ritonavir
Parto	ZDV por via venosa, dose de ataque 2 mg/kg na primeira hora, seguida da dose de manutenção de 1 mg/kg/hora até o clampamento do cordão umbilical. Iniciar o mais precocemente possível, especialmente para aquelas que não tiveram oportunidade de utilizar antirretroviral durante a gestação. O uso da zidovudina independe do tipo de parto planejado, do uso de antirretroviral durante a gestação e do histórico materno de resistência à ZDV. Se formulação venosa indisponível: ZDV 300 mg por via oral à admissão/trabalho de parto, seguida de 300 mg a cada três horas, até o clampamento do cordão umbilical.

^{1,2} Recomendações válidas a todos os períodos da gestação.

No Brasil, recomenda-se a utilização de esquema antirretroviral composto de três antirretrovirais de duas classes diferentes a partir da 14ª semana de gestação (após o primeiro trimestre) para todas gestantes infectadas pelo HIV, independentemente dos parâmetros imunológicos ou virológicos⁹. Preconiza-se também o uso de zidovudina por via venosa no momento do parto.

Todas as crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV deverão receber ZDV 4 mg/kg/dose a cada 12 horas durante as primeiras quatro semanas de vida, o mais precocemente possível após o nascimento e idealmente até a 48ª hora de vida.⁹ Entretanto, em situações especiais tem-se sugerido que a adição de outros antirretrovirais poderia aumentar a chance no bloqueio da transmissão vertical. Tais situações são aquelas em que não foi possível o melhor controle da viremia materna no momento do parto, quando os antirretrovirais não foram utilizados durante a gestação ou no parto ou o desconhecimento da carga viral materna após a 34ª semana de gestação. Nessas situações, tem-se adicionado a nevirapina para o recém-nascido (em três doses: a primeira até a 48ª hora de vida, a segunda dose 48 horas após a primeira e a terceira 96 horas após a segunda). A associação com lamivudina na primeira semana de vida também tem sido sugerida, mas ainda não se tornou prática rotineira no Brasil.^{16,17} Para os recém-nascidos filhos de mãe com isolados virais com resistência aos antirretrovirais, o uso da ZDV associado a outros antirretrovirais deve ser discutido com especialistas.

Além da efetividade no bloqueio da transmissão vertical, existem ainda muitas perguntas sobre a consequência da exposição a regimes de ARV de crianças não infectadas pelo HIV. A segurança desses regimes, em curto prazo, já foi demonstrada em ensaios clínicos. Observação de alta incidência de anomalias congênitas tem sido questionada na população de crianças com exposição a antirretrovirais na gestação (1º semestre), especialmente defeitos de fechamento do tubo neural. Prevalência de defeitos congênitos por 100 nascidos-vivos de mulheres com exposição no primeiro trimestre de gestação a antirretrovirais foi de 2,9% (IC95%: 2,5-3,4), segundo dados do elegante banco de dados de registro de exposição em 22 anos de estudo¹⁸, e é semelhante à prevalência relatada na população americana.

A associação entre prematuridade e uso de antirretrovirais maternos ainda permanece obscura. Alguns estudos não evidenciam aumento de risco, enquanto outros sugerem associação entre uso de TARV combi-

nada e prematuridade.^{19,20} Deve-se observar que diversos outros fatores de risco, como uso de drogas lícitas e ilícitas, coinfeções e baixa imunidade podem estar presentes e tornar a prematuridade mais frequente nessa população, com aumento da morbidade entre as crianças expostas verticalmente ao HIV.

Ressaltou-se elevada incidência de toxicidade mitocondrial, descrita como acidose láctica, manifestações neurológicas graves e miocardiopatia transitória na coorte francesa²¹, com incidência aos 18 meses de 0,26% (IC95%: 0,10-0,54) entre crianças expostas comparando com a incidência de 0,01% na população geral. Entretanto, tais achados não foram confirmados em outros estudos de coorte^{22,23} e tal associação permanece controversa.

Em coorte prospectiva de lactentes expostos em países da América Latina, incluindo o Brasil, Mussi-Pinhata *et al.* mostraram que cerca de 60% desses lactentes apresentaram algum tipo de infecção que não pelo HIV durante o acompanhamento clínico-laboratorial por seis meses. Em análise multivariada desse estudo, os fatores associados à infecção no período neonatal foram: a classificação materna da infecção pelo HIV, o tabagismo durante a gestação, a anemia ao nascimento e número de pessoas que moram na mesma casa.²⁴ Nessa mesma coorte, verificou-se que 20% das crianças (0,7–1,0/100 criança-semana) exibiram um episódio de infecção no trato respiratório nos primeiros seis meses de vida. Bronquiolite (81%) foi o evento mais comum, com necessidade frequente de hospitalização (45,7%).²⁵

Outros dados mostram ainda mais ocorrência de anemia e neutropenia, especialmente se associados ao uso da terapia antirretroviral combinada.^{24,26-28} Feitarna-Sperling *et al.*²⁸ obtiveram aumento no risco de anemia (OR 2,22, IC95%: 1,06 - 4,64; p = 0,034) e neutropenia (OR 2,15, IC95%: 1,02 - 4,55; p = 0,045). Anormalidades laboratoriais como o aumento de enzimas hepáticas e anemia foram observados entre 63% e 24% dos recém-nascidos à alta hospitalar.²⁹ Lipshultz *et al.* também salientaram que crianças expostas a antirretrovirais têm crescimento miocárdio comprometido, mas com função preservada.³⁰

Tratamento antirretroviral

Estudos revelaram que durante o primeiro ano de vida o risco de progressão da doença é elevado e que a introdução do tratamento precoce é efi-

caz. Desse modo, em 2009, o Consenso brasileiro publicou como recomendação iniciar tratamento em todos os menores de 12 meses, independentemente de sintomatologia clínica, classificação imunológica ou carga viral. Em maiores de 12 meses de idade, manteve a recomendação de iniciar o tratamento antirretroviral baseado em critérios clínicos e imunológicos. A terapia combinada com três drogas antirretrovirais, incluindo duas classes de fármacos diferentes, é o tratamento inicial recomendado para crianças e adolescentes com infecção pelo HIV.³¹

DISCUSSÃO

Os benefícios do uso materno de drogas antirretrovirais para a prevenção da transmissão do HIV para seus filhos são unânimes. Entretanto, efeitos ad-

versos potenciais são esperados, mas efeitos graves raramente ocorrem.

Os estudos conduzidos até o momento são de curta duração. Nesse cenário, torna-se imprescindível o acompanhamento ambulatorial em longo prazo de todas as crianças expostas aos antirretrovirais, com periodicidade mínima de um ano, até que novos dados estejam disponíveis (Tabela 2).

CONCLUSÕES

O bloqueio da transmissão materno-fetal do HIV é factível a partir de diferentes intervenções durante a gestação e no período neonatal. Há necessidade de acompanhamento prospectivo das crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV para mensuração dos efeitos em longo prazo.

Tabela 2 - Recomendações do Programa Nacional de DST e AIDS para recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV

Período neonatal	Intervenção
Aleitamento materno	Contraindicado Iniciar com fórmula láctea e manter, idealmente, em todo 1º ano de vida. Aleitamento materno cruzado e uso de leite materno por pasteurização domiciliar estão contraindicados.
Acompanhamento laboratorial	Hemograma, AST, ALT, GGT, FA, glicemia, sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, HTLVI/II, hepatites B e C.
Antirretrovirais	Zidovudina - Se idade gestacional > 35 semanas: 4 mg/kg/dose, de 12/12 horas VO ou 3 mg/kg/dose 12/12h EV, por quatro semanas. - Se idade gestacional < 35 e > 30 semanas: 2 mg/kg/dose 12/12h horas VO ou 1,5 mg/kg/dose 12/12h EV, por 14 dias, aumentando para 3 mg/kg/dose VO ou 2,3 mg/kg/dose EV, a partir do 15º dia de vida, mantida num total de quatro semanas. - Se idade gestacional <30 semanas: 1,5 mg/kg/dose 12/12h EV ou 2 mg/kg/dose 12/12h VO, mantida num total de quatro semanas Uso do AZT pelo recém-nascido é obrigatório, independentemente do uso ou não pela mãe durante a gestação ou por via venosa ao parto. Se fatores de risco que indiquem antirretroviral adicional: Nevirapina – em doses adicionais, por via oral! - Peso nascimento > 2.000 g: 12 mg/dose (1,2 mL) VO, em três doses ² - Peso nascimento > 1.500 g e < 2.000 g: 08 mg/dose (8 mL) VO em três doses ² - Peso nascimento < 1.500 g: não usar nevirapina ¹ quando a criança não tiver condições de receber o medicamento por via oral, neste caso não se associa a nevirapina, mesmo quando indicada ² 1ª dose nas primeiras 48 horas de vida, 2ª dose após 48h da primeira dose e 3ª dose 96 horas após a 2ª. Lamivudina – nas primeiras duas semanas de vida, em situações especiais, após discussão com especialistas - 2 mg/kg/dose 12/12h VO por duas semanas

REFERÊNCIAS

- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, *et al.* Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Imm Def Synd Hum Retrovirol.* 2002; 29(5):484-94.
- João EC, Cruz ML, Menezes JA, Matos HJ, Calvet GA, d'Ippolito MM, *et al.* Vertical Transmission in HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS.* 2003; 17:1853-6.
- Matida LH, Santos NJ, Ramos AN Jr, Gianna MC, da Silva MH, Domingues CS, *et al.* Eliminating vertical transmission of HIV in São Paulo, Brazil: progress and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57(Suppl 3):S164-70.

4. Kakehasi FM, Pinto JA, Romanelli RM, Carneiro M, Cardoso CS, Tavares MC, *et al.* Determinants and trends in perinatal human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission in the metropolitan area of Belo Horizonte, Brazil, 1998 - 2005. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008 Jun; 103(4):351-7.
5. The International Perinatal Hiv Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS.* 2001; 15:357-68.
6. The International Perinatal Hiv Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 - A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med.* 1999; 340:977-87.
7. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet.* 1999; 353:1035-9.
8. European Collaborative Study. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Med.* 2010 Jul 1; 11(6):368-78.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para a profilaxia da transmissão materno-infantil do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes: manual de bolso/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
10. 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. *N Engl J Med.* 1994; 331(18):1173-80.
11. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach. - 2010 version. [Citado em 2012 maio 15]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf
12. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk for mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6; (7):CD003510.
13. 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: HIVNET012 randomized trial. *Lancet.* 1999; 354:795-802.
14. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, *et al.* Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS.* 2001; 15(15):1951-7.
15. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, *et al.* Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA.* 2002; 288(2):189-98.
16. 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; 366:2368-79.
17. 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. [Citado em 2012 out. 2]. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
18. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International interim report for 1 January 1989-31 July 2010. *Antiviral Pregnancy Registry.* July 2010. [Citado em 2012 maio 15]. Disponível em: http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf.
19. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral in pregnant HIV-infected women and the risk of prematurity delivery: a meta-analysis. *AIDS.* 2007; 21:607-15.
20. Townsend C, Schulte J, Thorne C, Dominguez KI, Tookey PA, Cortina-Borja M, *et al.* Antiretroviral therapy and preterm delivery - a pooled analysis of data from the United States and Europe. *BJOG.* 2010 Oct; 117(11):1399-410.
21. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, *et al.* Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS.* 2003; 17:1769-85.
22. Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, Oleske J, Van Dyke R, Crain MJ, *et al.* In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. *AIDS.* 2007; 21:929-38.
23. Brogly SB, Foca M, Deville JG, Mirochnick M, Scott GB, Mofenson LM, *et al.* Potential confounding of the association between exposure to nucleoside analogues and mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected and indeterminate infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 53:154-7.
24. Mussi-Pinhata MM, Freimanis L, Yamamoto AY, Korelitz J, Pinto JA, Cruz ML, *et al.* National Institute of Child Health and Human Development International Site Development Initiative Perinatal Study Group. Infectious disease morbidity among young HIV-1-exposed but uninfected infants in Latin American and Caribbean countries: the National Institute of Child Health and Human Development International Site Development Initiative Perinatal Study. *Pediatrics.* 2007 Mar; 119(3):e694-704.
25. Mussi-Pinhata MM, Motta F, Freimanis-Hance L, de Souza R, Szyld E, Succi RC, *et al.* NISDI Perinatal Protocol Study Group. Lower respiratory tract infections among human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(Suppl 3):e176-82.
26. Le Chenadec J, Mayaux M, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S. Enquête Périnatale Française Study Group. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS.* 2003; 17(14):2053-61.
27. Pacheco SE, McIntosh K, Lu M, Mofenson LM, Diaz C, Foca M, *et al.* Effect of perinatal antiretroviral drug exposure on hematologic values in HIV-uninfected children. An analysis of the women and infants transmission study. *J Infect Dis.* 2006; 194:1089-97.
28. Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bühner C, Casteleyn S, Loui A, Schmitz T, *et al.* Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 May 1; 45(1):43-51.
29. Mussi-Pinhata MM, Rego MA, Freimanis L, Kakehasi FM, Machado DM, Cardoso EM, *et al.* NISDI Perinatal Protocol Study Group. Ma-

- ternal antiretrovirals and hepatic enzyme, hematologic abnormalities among human immunodeficiency virus type 1-uninfected infants: the NISDI perinatal study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Nov; 26(11):1032-7.
30. Lipshultz SE, Miller TL, Wilkinson JD, Scott GB, Somarriba G, Cochran TR, *et al*. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-Negative infants born to HIV-Positive mothers. NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children Cohort Study). *J Am Coll Cardiol*. 2001; 57(1):76-85.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV: manual de bolso/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [Citado em 2012 set. 28]. Disponível em: www.aids.gov.br
-