

Controle de Polidrâmnio Recorrente em Gestante Portadora do HIV-1. Relato de Caso

Recurrent Polyhydramnios Management in an HIV-1 Infected Pregnant Woman. A Case Report

Geraldo Duarte, Ernesto Antonio Figueiró-Filho, Patricia El Beitune, Silvana Maria Quintana, Alessandra Cristina Marcolin, Rafael Kioshi Yano, Ricardo de Carvalho Cavalli

RESUMO

A redução da transmissão vertical (TV) do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) utilizando a profilaxia com a zidovudina (AZT) representa significativo avanço na assistência pré-natal e obstétrica destas pacientes. Condutas obstétricas invasivas são contra-indicadas em gestantes portadoras do HIV-1, em face do risco de aumento da taxa de TV deste vírus. Os autores relatam um caso de polidrâmnio recorrente em gestante portadora do HIV-1, que exigiu drenagem por amniocentese. Foram realizadas quatro punções ao longo da gestação, na 23^a, 26^a, 27^a e 29^a semanas, todas guiadas por ultra-sonografia, drenando, respectivamente, 1.800, 1.450, 1.700 e 1.960 mL de líquido amniótico claro em cada punção. Com 30 semanas e 5 dias de gestação a paciente apresentou trabalho de parto pré-termo, evoluindo para parto vaginal de recém-nato (RN) pesando 1.690 g e medindo 43 cm. O RN evoluiu com diagnóstico de nefropatia perdedora de sódio, tendo três aferições de reação em cadeia de polimerase para HIV-1 negativas. Os autores ilustram uma opção no manejo de situações que envolvam gestantes portadoras do HIV-1 que necessitem de procedimentos obstétricos invasivos, utilizando AZT endovenoso (2 mg/kg) previamente ao procedimento, medida que apresentou excelente resultado no caso descrito, evitando a infecção perinatal pelo HIV-1.

PALAVRAS-CHAVE: *Transmissão vertical. Amniocentese. HIV-1. AIDS. Polidrâmnio.*

Introdução

A transmissão vertical (TV) do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) responde pela maioria absoluta dos casos dessa infecção entre crianças. A incidência de TV do HIV-1 nos Estados Unidos da América aumentou do início da epidemia até 1992, observando-se redução acentuada dessa forma de transmissão a partir do uso da

zidovudina (AZT)^{1,2}. A utilização oral deste fármaco durante o pré-natal, por via endovenosa no período pré-parto e oral para o recém-nascido (RN) reduz a TV do HIV em 67%, justificando a identificação das pacientes portadoras e instituição da profilaxia da TV^{3,4}.

O grande interesse na contenção da infecção perinatal do HIV-1 provém de estudos que demonstram a evolução inequívoca e fatal desta infecção em crianças. A aquisição perinatal do HIV apresenta dois padrões clínicos distintos: em média, 20% das crianças que estão infectadas pelo HIV evoluirão para estágio clínico avançado da doença (incluindo infecções oportunistas, infecções bacterianas recorrentes, neoplasias, encefalopatia e síndrome do consumo caracterizado por emagrecimento acentuado) ou para a morte com um ano de idade. No primeiro caso, o de evolução rapida-

Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Correspondência:

Geraldo Duarte
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Avenida Bandeirantes 3900
14049-900 – Ribeirão Preto – SP
Fone: (16) 602-2588
e-mail: gduarte@fmrp.usp.br

mente progressiva da infecção, é possível a existência de alguma cepa viral particular, grande número de carga viral ou transmissão no período precoce intra-útero muito maior do que a suscetibilidade genética do hospedeiro. As demais, próximo a 50 a 75% das crianças, evoluirão gradualmente para quadro caracterizado por deficiência imunológica progressiva durante um período compreendido entre vários anos até a ocasião dos 10 anos e demonstram padrão de morbidade e mortalidade similar àquele observado em adultos⁵.

O primeiro ensaio clínico avaliando segurança, tolerância e eficácia do AZT na redução da TV do HIV-1 foi realizado pelo *Pediatric AIDS Clinical Trials Groups 076* (PACTG 076), cujos resultados foram publicados por Connor et al.⁴. Este grupo concluiu que a administração de AZT a gestantes durante o período gestacional e durante o trabalho de parto, acrescida do uso dessa medicação pelo recém-nascido, reduziu a TV do vírus em 67,5%. Este estudo embasou a justificativa de identificação sorológica das gestantes infectadas pelo HIV-1 durante o pré-natal.

Sabe-se que a transmissão perinatal do HIV-1 pode ocorrer durante a gestação, no período parto e no período pós-natal. O mecanismo, bem como o modo de TV desse vírus, ainda não se encontram totalmente elucidados. Porém, após o advento das técnicas de biologia molecular, foi possível definir que a passagem do HIV-1 para o feto ocorre, com maior frequência, no final da gravidez ou no momento do parto⁶. Por esta razão, as medidas profiláticas visando este momento da transmissão são extremamente importantes.

A realização de procedimentos invasivos sobre o feto durante o período gestacional também pode ser causa definida de TV do HIV-1, apesar de existirem controvérsias na literatura⁶⁻¹⁰. As divergências existentes quanto à possibilidade de transmissão materno-fetal do HIV-1, por meio de métodos fetais invasivos, são justificadas pelo reduzido número de estudos referentes a esse assunto⁷⁻¹¹.

Objetiva-se com este relato divulgar as dificuldades existentes no manejo de uma gestante portadora do HIV-1 que apresentou como intercorrência gestacional o polidrâmnio recorrente, e a estratégia utilizada para o seu controle.

Relato de Caso

Paciente H.S.C., 26 anos, G6 P2 A3, com tempo de amenorréia desconhecido, iniciou o pré-natal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

(HCFMRP-USP) em 27 de março de 2000. O exame ecográfico indicou idade gestacional de 14 semanas e 2 dias. Exceto a sorologia positiva para o HIV-1, os demais exames de rotina do pré-natal eram normais, apresentando sangue tipo "O", Rh positivo. Após avaliação da normalidade dos exames de função hepática, renal e hemograma e avaliação da contagem de células T-CD₄⁺ de 1.402 células/mm³, foi instituído o AZT na dose de 600 mg/dia (2 comprimidos, via oral, de 8/8 h) e suplementação vitamínica com sulfato ferroso 60 mg/dia, ácido fólico 5 mg/dia e vitamina A 5.000 UI/dia.

Na 22^a semana de gestação, observou-se quadro de polidrâmnio, não se encontrando causa definida para o excesso de produção de líquido amniótico (LA). Uma vez que a paciente apresentava manifestações clínicas importantes (dor torácica intensa, desconforto abdominal e dispnéia), sem alívio com o manejo clínico, indicou-se a amniocentese, apesar do risco fetal aumentado de transmissão vertical do HIV-1. Em função deste risco, instituiu-se terapêutica profilática com AZT intravenoso, na dose de 2 mg/kg, duas horas antes das punções.

Foram necessárias quatro punções ao longo da gestação. Essas punções foram realizadas na 23^a, 26^a, 27^a e 29^a semana. Todas foram guiadas por ultra-sonografia, retirando-se, respectivamente, 1.800, 1.450, 1.700 e 1.960 mL de LA claro em cada punção.

Em 21 de julho de 2000, a paciente chegou à Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo em período expulsivo do trabalho de parto, evoluindo para parto vaginal, com 30 semanas e 5 dias de gestação. O RN, do sexo masculino, apresentou índices de Apgar de 5 e 9 (primeiro e quinto minuto, respectivamente). Pesou 1.690 gramas e mediu 43 cm. O RN evoluiu com diagnóstico de nefropatia perdedora de sódio, ficando internado em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal por 45 dias, período em que utilizou AZT solução oral, 2 mg/kg, a cada 8 horas. Atualmente encontra-se em acompanhamento no Setor de Nefrologia Pediátrica devido a *diabete insípido (semifálico)* nefrogênico, tendo três aferições de reação em cadeia de polimerase (PCR) para HIV-1 negativas.

A lactação da paciente foi suprimida utilizando 1,0 g de cabergolina via oral, em dose única, no primeiro dia de puerpério. Como a paciente fazia uso de AZT visando apenas a profilaxia da TV do HIV-1, esta foi suspensa no puerpério. Foram solicitadas a contagem de CD4 e aferição da carga viral para definir a necessidade de introduzir a terapia anti-retroviral. Em decorrência de a con-

tagem de CD4 apresentar valor de 998 células/mm³ e a carga viral de 660 cópias/mm³, optou-se por seguimento puerperal sem anti-retrovirais. A paciente evoluiu bem, recebendo alta no 4º dia de puerpério.

Discussão

Segundo dados da UNAIDS, cerca de 3,2 milhões de crianças com menos de 15 anos são portadoras da infecção pelo HIV e cerca de 2.100 crianças tornam-se infectadas pelo HIV a cada dia. A grande maioria dessas infecções infantis é o resultado direto da transmissão da mãe para o filho¹². Baseado na detecção prospectiva do genoma do HIV-1 na corrente sanguínea do RN utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR), foi possível determinar que a TV ocorre no período periparto em 60 a 65% dos casos e a transmissão durante a gestação ocorre em 28 a 33%. Em meta-análise de dados oriundos de 10 estudos, verificou-se que o risco de TV através do leite materno foi de 29% (16 a 42%) para mulheres infectadas pelo HIV no puerpério e 14% (7 a 22%) para gestantes que adquiriram a infecção antes da gravidez¹³.

A gravidade da imunossupressão materna está diretamente relacionada à maior probabilidade de TV, que ocorre com maior frequência quando a carga viral é maior que 1.000 cópias/mm³. No entanto, até o presente, não se pode definir um limite de carga viral do HIV abaixo do qual possa se garantir que não ocorrerá a TV¹⁴. O uso irregular de profilaxia anti-retroviral, mesmo nas gestantes com o sistema imunológico relativamente preservado, aumenta em dez vezes a transmissão materno-fetal dessa infecção¹⁵.

Os fatores placentários, destacando-se o dano placentário tecidual observado principalmente em situações como ruptura prolongada das membranas, doenças sexualmente transmissíveis e corioamnionite, elevam significativamente a TV (2,5 a 3,9 vezes), fato que persiste independente da carga viral¹⁶⁻¹⁸. Nesses casos há liberação de agentes inflamatórios como o fator de necrose tumoral- α (TNF α) e interleucina-6 (IL6) que aumentam a permeabilidade, produzindo dano ao sinciotrofoblasto tecidual. Adicionalmente, a aquisição de DST pode lesar a placenta e acentuar a replicação viral elevando a carga viral, fator de risco independente para a TV^{19,20}.

Quanto à via de parto, a cesariana eletiva esteve associada com redução significativa da TV do HIV-1 quando comparou-se com outras modalidades de parto, com essa redução variando de 55

a 80%. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) definiu carga viral maior que 1.000 cópias/mL como o limite para recomendar cesariana eletiva como intervenção que reduz a TV²¹.

Em 1994, Viscarello et al.⁷ estudaram 31 gestantes portadoras do HIV-1 submetidas à colocação de eletrodos fetais, bem como de punção de couro cabeludo fetal para determinação de pH. Nessa casuística não foi observado aumento significativo da TV do HIV-1 em decorrência da intervenção invasiva. Tal estudo foi questionado por Spence e Harwell⁸, sugerindo que novos protocolos de investigação em gestantes portadoras do HIV-1 sejam realizados.

Em 1998, Tess et al.⁹ demonstraram que a amniocentese é fator independente que causa aumento da TV do HIV-1, procedimento proscrito por esses autores durante a gestação de mulheres portadoras deste vírus. Posteriormente, Maiques et al.¹⁰ observaram taxas significativas de aumento de transmissão vertical quando da realização de procedimentos de colocação de eletrodos fetais e punções de couro cabeludo fetal para determinação de pH, em estudo com 57 mulheres portadoras do HIV-1. Outro estudo de corte multicêntrico e prospectivo de 1632 crianças nascidas de mães portadoras do HIV-1 demonstrou risco aumentado de TV a partir de procedimentos invasivos fetais, contra-indicando, inclusive, a amniocentese¹¹.

Uma vez que estudos mais abrangentes que definam o risco de procedimentos fetais quanto à transmissão materno-fetal do HIV-1 são escassos, os autores ilustram uma opção profilática em situações que envolvam gestantes portadoras do HIV-1 que necessitam de procedimentos obstétricos invasivos. No caso descrito, a utilização do AZT endovenoso, na dose de 2 mg/kg, previamente às punções de LA, apresentou excelente resultado, evitando a infecção perinatal pelo HIV-1.

Os mecanismos pelos quais o AZT reduz a TV não estão completamente definidos, uma vez que o efeito do AZT sobre a carga viral do HIV-1 não responde pela eficácia observada no que se refere à redução das taxas de transmissão perinatal. Aceita-se que a profilaxia pré e pós-exposicional do feto ou criança possa ser um componente substancial de proteção. Dessa maneira, a passagem transplacentária das medicações anti-retrovirais traduz-se em ponto fundamental para a prevenção da TV. Estudos de perfusão placentária demonstraram a metabolização placentária do AZT em um derivado ativo, o trifosfato, que poderia fornecer adicional proteção contra a transmissão do HIV-1 intra-útero²². Esse fenômeno pode ser único para o AZT, devido ao seu metabolismo para

a forma ativa de trifosfato não tendo sido observado com outras medicações. Após administração endovenosa do AZT para a mãe, observou-se que as concentrações séricas deste e do seu metabólito ativo no sangue do cordão umbilical ao nascimento corresponderam a 85% das concentrações maternas. Adicionalmente, a utilização neonatal do AZT é consistente com possível efeito protetor da rápida profilaxia pós-exposição ao vírus²³.

Independente do uso de medicações anti-retrovirais durante a gestação por milhares de gestantes, a experiência documentada no que se refere ao uso dessas medicações na gestação ainda requer investigações complementares, com a possível exceção do uso de AZT que tem sido prescrita em estudos clínicos multicêntricos a centenas de pares mãe-filho²⁴.

O prognóstico gestacional das mães que fizeram uso de AZT durante o período pré-natal no estudo PACTG não é comprometido. Não há evidências de que o AZT influencie a incidência de partos pré-termos ou aumente as taxas de baixo peso ao nascimento²⁵.

Em face do que se conhece na literatura, a opção profilática com a utilização de AZT intravenoso para gestantes portadoras do HIV-1 que necessitam, imperativamente, de procedimentos obstétricos invasivos pode ser considerada válida. No entanto, é necessário reconhecer que as outras intervenções, entre elas o uso profilático correto do AZT oral e o controle das infecções, devem ser implementadas. Para prevenção da TV do HIV-1 não se fala em intervenções isoladas, mas no seu conjunto.

ABSTRACT

The reduction of mother-to-child transmission (MTCT) of the HIV-1 using zidovudine (ZDV) represents a cornerstone in the prenatal and obstetrical care to these patients. The invasive fetal and obstetric procedures are proscribed in HIV-1 infected pregnant patients, to avoid the increased risk of MTCT of this virus. The authors present a case of an HIV-1 infected woman with recurrent polyhydramnios. Four ultrasound-guided amniotic punctures were performed in the 23rd, 26th, 27th and 29th weeks of gestation, each one draining the respective volumes of 1,800, 1,450, 1,700 and 1,960 ml of clear amniotic fluid. The patient started preterm labor with 30 weeks and 5 days resulting in vaginal delivery of a male neonate weighing 1,690g and measuring 43cm. The baby presented a post natal diagnosis of a sodium-losing nephropathy and was submitted to three negative polymerase chain reaction tests for HIV-1. The authors point out that the option to manage cases of HIV-1 infected pregnancies that

could need invasive obstetric procedures should be to give the patient 2 mg/kg of ZDV endovenously before the procedure, in order to avoid MTCT of HIV-1, as it has demonstrated good results in this case.

KEY WORDS: *Mother-to-child transmission. HIV-1 and pregnancy. Amniocentesis. Polyhydramnios.*

Referências

1. Lindegren ML, Byers RH Jr, Thomas P, et al. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 1999; 282:531-8.
2. Bulterys M, Lepage P. Mother-to-child transmission of HIV. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10:143-50.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50:63-85.
4. 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; 331:1173-80.
5. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA* 1996; 275:606-10.
6. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV-1 transmission. *AIDS* 1999; 13:407-14.
7. Viscarello RR, Copperman AB, DeGennaro NJ. Is the risk of perinatal transmission of human immunodeficiency virus increased by the intrapartum use of spiral electrodes or fetal scalp pH sampling? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:740-3.
8. Spence MR, Harwell T. Invasive fetal monitoring and human immunodeficiency virus transmission. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:243-4.
9. 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; 12:513-20.
10. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Navarro C. Intrapartum fetal invasive procedures and perinatal transmission of HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87:63-7.
11. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human

immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:661-7.

12. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), World Health Organization (WHO). *AIDS Epidemic Update*. Geneva; dec. 2002. (UNAIDS/02.46E).

13. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340:585-8.

14. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:484-94.

15. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183:539-45.

16. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997; 11:F85-93.

17. Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 2001; 358:1593-601.

18. Mwanyumba F, Gaillard P, Inion I, et al. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:262-9.

19. Anderson V, Carneiro M, Bulterys M, Douglas G, Polliotti B, Slikker W Jr. Perinatal infections: HIV and co-infections in the placenta and therapeutic interventions - a workshop report. *Placenta* 2001; 22 (Suppl A):S34-7.

20. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study. *AIDS* 1999; 13:1377-85.

21. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73:279-81.

22. Qian M, Bui T, Ho RJ, Unadkat JD. Metabolism of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) in human placental trophoblasts and Hofbauer cells. *Biochem Pharmacol* 1994; 48:383-9.

23. Dancis J, Lee JD, Mendoza S, Liebes L. Transfer and metabolism of dideoxyinosine by the perfused human placenta. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:2-6.

24. Taylor GP, Low-Beer N. Antiretroviral therapy in pregnancy: a focus on safety. *Drug Saf* 2001; 24: 683-702.

25. Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2):CD003510.

*Recebido em: 25/11/2003
Aceito com modificações em: 19/1/2004*

