

MARCO ANTONIO BORGES LOPES¹

VICTOR BUNDUKI²

ROSA MARIA DE SOUZA AVEIRO RUOCCO³

LÍLIAN MARIA LOPES⁴

GLÁUCIA TAVAREZ⁵

MARCELO ZUGAIB⁶

Avaliação ultra-sonográfica, ecocardiográfica fetal e resultados perinatais em gestantes portadoras do HIV em uso de terapia anti-retroviral

Ultrasound examination, fetal echocardiography and prenatal outcome in HIV-positive pregnant women under antiretroviral therapy

Artigos originais

Palavras-chave

Infecções por HIV/quimioterapia
Terapia anti-retroviral de alta
atividade
Ultra-sonografia pré-natal
Ecocardiografia/methods
Resultado da gravidez

Keywords

HIV infections/drug therapy
Antiretroviral therapy, highly active
Ultrasonography, prenatal
Echocardiography/methods
Pregnancy outcome

Resumo

OBJETIVO: descrever as alterações estruturais e/ou funcionais fetais à ultra-sonografia e à ecocardiografia fetais e os resultados perinatais em gestantes soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em relação a um grupo controle de pacientes atendidas pelo pré-natal de baixo risco. **MÉTODOS:** foram avaliadas, prospectivamente, 109 gestantes soropositivas para o HIV em uso de anti-retrovirais (Grupo de Estudo, GE) e 200 gestantes controles (GC), sendo realizado acompanhamento ultra-sonográfico obstétrico mensal e ecocardiografia fetal e pós-natal com a avaliação do volume de líquido amniótico, da adequação do peso fetal, da presença de alterações estruturais fetais e dos resultados perinatais. **RESULTADOS:** foram observados oito casos de alterações estruturais fetais (7,3%) contra dois (1%) no GC ($p=0,61$). Observamos quatro casos de cardiopatia congênita e quatro de hidronefrose no GE, com diferença estatística para as cardiopatias ($p=0,015$). Foram diagnosticados, no GE, oito (7,3%) casos de oligodrâmnio e 11 (10%) casos de polidrâmnio contra dois casos (1%) de oligodrâmnio e nenhum de polidrâmnio (p de 0,004 e $p<0,001$, respectivamente). Onze recém-nascidos (10%) foram pequenos para a idade gestacional no GE contra três (2,7%) no GC ($p=0,002$). A incidência de prematuridade foi de 8,7 e 2,5% nos grupos de estudo e controle, respectivamente ($p=0,041$). A taxa de óbito fetal foi de 5,5% (seis casos) no GE, contra nenhum no GC ($p=0,002$). **CONCLUSÕES:** observamos maior prevalência de cardiopatia fetal e de alterações da quantidade de líquido amniótico no grupo estudado em relação ao GC. A taxa de óbito fetal no GE provavelmente está vinculada à presença de malformações fetais; já a incidência de neonatos pequenos para a idade gestacional e de prematuridade, está associada à terapia anti-retroviral e ao uso do tabaco e de drogas ilícitas.

Abstract

PURPOSE: to evaluate fetal structural and/or functional abnormalities by ultrasound examination and fetal echocardiography, in pregnant women positive for human immunodeficiency virus (HIV). **METHODS:** we analyzed prospectively 109 HIV positive pregnant women under antiretroviral therapy (Study Group) and 200 low risk pregnant patients (Control Group). All of them were submitted to ultrasound scan and fetal and neonatal echocardiography once a month. The amniotic fluid volume, fetal growth, fetal structural and functional alteration and the perinatal outcome were evaluated. **RESULTS:** there were eight (7.3%) cases of fetal structural abnormality in the Study Group and two (1%) in the Control Group ($p=0.616$). There were four cases of congenital heart disease and four cases of hydronephrosis in the Study Group, with statistic significance ($p=0.015$) for the cardiac abnormalities. There were eight cases (7.3%) of oligohydramnios and 11 cases (10%) of polyhydramnios in the Study Group against two cases (1%) of oligohydramnios and none of polyhydramnios in the Control Group ($p=0.004$ and $p<0.001$). Eleven (10%) newborn babies were too small for their gestation age in the Study Group, against three (2.7%) in the Control Group ($p=0,002$). The incidence of preterm delivery was 8.7 and 2.5% in the Study and Control Groups respectively ($p=0.041$). It was observed six cases (5.5%) of fetal death in the Study Group and none in the Control Group ($p=0.002$). **CONCLUSIONS:** in the present study, we have observed higher prevalence of amniotic fluid volume and congenital heart abnormalities in the Study Group as compared to the Control Group. Statistical significance was found in both situations. The high fetal death rate found in the Study Group was probably due to fetal malformation, whereas the high prematurity rate and the prevalence of small size for the gestational age of the newborn babies were probably related to antiretroviral therapy, smoking and drug abuse.

Correspondência:

Marco Antonio Borges Lopes
Rua Afonso de Freitas, 451, apto. 111 – Paraíso
CEP 04006-052 – São Paulo/SP
E-mail: marco.lopes@hcnnet.usp.br

Recebido

16/02/2007

Aceito com modificações

23/10/2007

Trabalho realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

¹Professor Doutor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

²Professor Livre-Docente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

³Assistente Doutora da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Assistente Doutora e chefe do Setor de Ecocardiografia Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁵Assistente do Setor de Ecocardiografia do Instituto de Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil; Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁶Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

A publicação do protocolo Aids Clinical Trial Group (ACTG) 076, propondo a utilização da zidovudina para a redução da transmissão materno-fetal do vírus da imunodeficiência humana (HIV), foi marco importante no estudo da profilaxia da transmissão vertical do HIV¹. A incorporação da terapia anti-retroviral (TARV), na década de 1990, permitiu maior controle da infecção pelo HIV, com melhora substancial da sobrevivência e diminuição considerável na incidência da progressão do portador para o quadro de AIDS. Os riscos fetal e neonatal da TARV, bem como o efeito teratogênico do HIV, ainda são pouco estudados e demandam discussões constantes na literatura mundial pertinente².

A análise dos estudos da influência da infecção pelo HIV sobre a evolução da gestação permite discriminar alguns fatores geradores de vieses, como o estado imunológico das pacientes, aspectos psicossociais, acesso e adesão à TARV, a continuidade do uso das drogas ilícitas (principalmente as endovenosas), além de aspectos clínicos relevantes, como os efeitos colaterais da terapêutica, a utilização de outros medicamentos (como os antimicrobianos), concomitância de outras infecções etc. Os estudos de diferentes populações não permitem, no entanto, concluir a incidência real de complicações fetais e perinatais³⁻⁵.

Outra dificuldade aventada nos estudos sobre os efeitos da TARV sobre o desenvolvimento fetal reside no desconhecimento da ação conjunta dessas drogas, visto que as pesquisas, até o momento, classificam a maioria das drogas anti-retrovirais como categorias B e C, quanto ao risco de teratogenicidade, desconhecendo-se seus efeitos sinérgicos, principalmente nos âmbitos da embriogênese e dos distúrbios metabólicos^{4,6,7}.

A teratogenicidade do HIV foi sugerida no início da epidemia, nos anos 1980, e novamente referida na década seguinte. O Estudo Multicêntrico Italiano, em 1988, descreve incidência duas vezes maior de malformações congênitas em crianças infectadas pelo HIV, principalmente devido à cardiopatia congênita⁸.

Alguns estudos prospectivos mostram incidência de 2,8% de cardiopatia congênita em crianças infectadas pelo HIV, mais significativa quando comparada aos 0,8% descritos na população geral^{9,10}. O Estudo Multicêntrico Americano não confirma tais achados, não se observando, neste estudo, maior prevalência de cardiopatia congênita em crianças infectadas se comparadas às não-infectadas pelo HIV¹¹. Outros autores não encontraram diferença relevante, no que tange aos parâmetros cardíacos funcionais intra-útero, nas crianças infectadas e não infectadas no período pós-natal¹².

Novos estudos sobre as repercussões da infecção pelo HIV sobre a mãe e o feto e contemplando os desfechos obstétricos clássicos, como a incidência de restrição do crescimento intra-uterino (RCIU), prematuridade, avaliação do volume do líquido amniótico (VLA) e o estudo ultra-sonográfico, contribuiriam para o entendimento das alterações materno-fetais, em pacientes infectadas pelo HIV sob TARV, bem como norteiam a elaboração de protocolos de atendimento mais apropriados à nossa população.

Métodos

Foram incluídas, prospectivamente, todas as gestantes soropositivas (GE) em uso de anti-retrovirais, em seguimento pré-natal no Ambulatório da Clínica Obstétrica da Casa da AIDS do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) no período de novembro de 1998 a dezembro de 2000. Foram também considerados como critérios de inclusão gestantes sem perda de seguimento pré-natal e com os resultados perinatais completos e em uso de pelo menos uma droga anti-retroviral, no período proposto para o estudo. O grupo foi constituído tanto por pacientes já sabidamente HIV positivas e em acompanhamento infectológico, quanto por aquelas com sorologia positiva, na investigação pré-natal, nos diferentes trimestres da gestação. A situação quanto à carga viral (CV), contagem de linfócitos T CD4+ (CD4) e diferentes tipos de TARV foi avaliada em cada trimestre da gravidez.

Como Grupo Controle (GC), foram incluídas gestantes soronegativas para o HIV, acompanhadas no ambulatório de baixo risco da Liga de Pré-natal da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, no mesmo período, em um total de 200 casos com resultados perinatais completos.

As gestantes do GE e GC foram comparadas quanto aos dados sociodemográficos, como etnia (branca e não-branca) e escolaridade (ensino fundamental completo ou incompleto, ensino médio completo ou incompleto e superior), bem como comparadas quanto à adequação do peso materno (adequado, sobrepeso e baixo peso)¹³, o uso de drogas ilícitas ou tabaco e quanto aos dados obstétricos e perinatais, como paridade (nenhum parto (nulípara), um parto (primípara), dois a quatro ou mais de quatro (múltipara)) e a presença dos seguintes índices de morbidade: oligoidramnia e/ou polidramnia, prematuridade (definida como idade gestacional menor que 37 semanas), incidência de retardo de crescimento intra-uterino (RCIU, peso fetal inferior ao percentil 10 para a idade gestacional), grande para

a idade gestacional (GIG, peso fetal acima do percentil 90 para idade gestacional)¹⁴ e presença de alterações estruturais fetais.

O GE foi classificado clinicamente conforme o valor de CD4, seguindo a orientação do Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁵, que classifica as categorias clínicas em A, B ou C, sendo A para infecções primárias, assintomáticas ou linfadenopatia persistente, B para quaisquer sintomas não-relacionados nas categorias A e C e, finalmente, categoria C quando presentes infecções e afecções relacionadas à AIDS. As categorias A, B e C são subdivididas em 1, 2 e 3, de acordo com a contagem de CD4 (subcategoria 1: contagem de CD4 ≥ 500 mm³, subcategoria 2: CD4 entre 200 e 499 mm³ e subcategoria 3: quando os valores CD4 estão abaixo de 200 mm³).

O GE também foi dividido em quatro grupos, segundo TARV em utilização:

- monoterapia (T1): gestantes em profilaxia com zidovudina, durante a gestação (iniciada a partir de 14 semanas);
- terapia dupla (T2): gestantes em uso de dois inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN);
- terapia tripla (T3): gestantes em uso de 2 ITRN + 1 inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN) ou em uso de 2 ITRN + 1 inibidor da protease (IP);
- terapia quádrupla (T4): gestantes em uso de 2 ITRN + 1 ITRNN + 1 IP.

Para contagem/quantificação (em mm³) das células CD4+ (pré-gestacional, no primeiro, segundo e terceiro trimestres), foi utilizada a técnica de imunofenotipagem por citometria de fluxo, marcação direta e lise com lavagem, com aquisição e análise pelo programa Multiset, equipamento FACSCalibur®.

A quantificação da CV de HIV-1 plasmática foi feita com o uso do método de RT-PCR do kit HIV Monitor v.1.5, Cobas Amplicor, Roche®. Foi considerado o nível mínimo de CV como indetectável, sendo a dosagem expressa em cópias/mL (logaritmo na base 10).

Todas as gestantes (GE e GC) foram submetidas a exames ultra-sonográficos obstétricos, realizados na primeira consulta do pré-natal e repetidos mensalmente no GE e segundo necessidade obstétrica no GC, além de ecocardiografia fetal, a partir da 18ª semana de gestação. Posteriormente, os recém-nascidos (RN) também foram avaliados por ecocardiografia e por ultra-sonografia, além de outros exames confirmatórios, incluindo necropsia no caso de malformações letais.

Os exames citados foram executados por um mesmo observador (pelo autor principal) e a ecocardiografia pós-natal, por profissional especializado. A datação da gestação foi baseada na idade gestacional (IG) menstrual, validada pelo exame ultra-sonográfico precoce ou baseada neste último¹⁶.

No exame sistemático da morfologia fetal foram avaliadas, de forma ordenada, todas as estruturas e funções dos órgãos fetais, placenta e cordão umbilical. Para a análise do VLA, foram utilizadas as técnicas de maior bolsão até a 28ª semana¹⁷. Após esse período, foi considerado o índice do líquido amniótico¹⁸.

Na ecocardiografia, foi avaliada a análise segmentar da anatomia cardíaca e a avaliação hemodinâmica dos fluxos intracardíacos, por meio de mapeamento de fluxo em cores e Doppler pulsátil e contínuo, e a função ventricular por intermédio do modo M do feto e do RN.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa do HCFMUSP e, de acordo com as normas estabelecidas, as pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informação para participar deste trabalho.

■ Análise estatística

Para a descrição das pacientes foi empregado o cálculo de proporções e médias, em meioestratos de épocas de inclusão, em relação à duração da gravidez. Foram calculadas estimativas gerais de prevalência de oligoidramnia e/ou polidramnia, prematuridade, RCIU, GIG, alterações estruturais e óbito fetal.

Para a comparação dos dois grupos em relação às médias, foi utilizado o teste *t* de Student e, em relação a proporções, o teste χ^2 ou o teste exato de Fisher.

Para a comparação dos valores de CD4 e CV foram utilizados os teste de Kruskal-Wallis (comparação de medianas) ou do χ^2 (comparação de proporções). Foram consideradas significativas as diferenças cujo valor de *p* fosse inferior a 0,05.

Resultados

Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos GE e GC quanto às variáveis sociodemográficas e obstétricas estudadas, exceto para os quesitos uso de drogas ilícitas e tabaco (Tabela 1).

A caracterização do GE quanto à infecção pelo HIV mostrou que 42 pacientes (38,5%) tiveram o diagnóstico da infecção no acompanhamento pré-natal. Sessenta e sete (61,5%) pacientes já eram conhecidas como portadoras antes da gravidez, sendo o tempo médio de diagnóstico prévio de 3,8 anos (DP=2,8),

variando de um até 13 anos. De acordo com a definição epidemiológica, 91 (83,4%) das 109 pacientes do GE foram classificadas como categoria A, 13 (11,9%) como categoria B e cinco (4,5%) como categoria C.

O nível de CV mostrou redução significativa, entre o primeiro e os dois últimos trimestres de gestação (Tabela 2). A monoterapia ARV foi utilizada em 37,5% das pacientes até o parto (Tabela 2). A utilização da

terapia dupla, tripla e quádrupla, bem como a contagem de CD4 nos diferentes trimestres da gestação, não mostraram diferença.

Foram diagnosticados oito (7,3%) casos de oligodrâmnio no GE (Tabela 3), com IG média ao diagnóstico de 33,7 semanas (mínimo de 29 e máximo de 38). Desses casos, três apresentavam malformações cardíacas e hidropsia, sendo que dois evoluíram para óbito fetal.

Foram diagnosticados 11 casos de polidrâmnio (10%), no GE, oito dos quais foram observados após exames ultra-sonográficos sucessivos e três, em um único exame (Tabela 4). A IG média ao diagnóstico foi de 27,3 semanas (mínimo de 17 e máximo de 36).

No GC foram diagnosticados dois casos (1%) de oligodrâmnio com 37 e 38 semanas de gestação (sem associação com doença materna) e nenhum caso de polidrâmnio durante o estudo.

A comparação entre o GE e o GC mostrou diferença significativa nos quesitos oligodrâmnio e polidrâmnio (teste exato de Fisher, $p=0,004$ e $p<0,001$, respectivamente).

Foram observados oito casos (7,3%) de alteração estrutural fetal no GE, sendo quatro casos de cardiopatia congênita – dois deles associados a outras malformações, conforme descrito abaixo (avaliação ecocardiográfica) e quatro casos de hidronefrose leve. A IG média no diagnóstico foi de 28,1 semanas (mínimo 24,4 e máximo 31,2). Todos os quatro casos de hidronefrose estavam sob TARV dupla (dois casos AZT/DDI e dois casos AZT/3TC) e o diagnóstico da infecção foi no pré-natal, sendo a IG do diagnóstico a 16^a, 24^a, 27^a e 31^a semanas; as contagens de CD4 feitas: 278, 513 e 339 células/mm³, sendo uma desconhecida; enquanto a CV foi: 2,3, 2,9, 3,2 (log10), e um caso desconhecido. No GC

Tabela 1 - Distribuição das pacientes segundo variáveis sociodemográficas, obstétricas e pessoais.

Variáveis	Grupo Estudo (n=109)	Grupo Controle (n=200)	p
Idade (anos)	28,2±6,1	27,6±6,7	0,43*
Etnia (%)			
Branca	65,1	60,3	0,42**
Não-branca	34,9	39,7	
Grau de instrução (%)			
EF	50,4	52,5	0,73**
EM/ES	49,6	47,5	
Adequação do peso materno (%)			
Adequado	86,5	91,8	
Baixo peso	8,3	3,4	0,11**
Sobrepeso	5,5	4,8	
Usuária de drogas			
Ilícitas (%)	7,3	0	<0,001***
Tabaco	6,4	1	0,01***
Paridade (%)***			
Nulíparas	33,9	40,3	
Primípara	31,6	33,0	
Secundípara	19,6	16,4	0,48**
Multipara	14,9	10,3	

EF=ensino fundamental completo ou incompleto; EM/ES=ensino médio incompleto, completo ou superior incompleto; doze pacientes engravidaram novamente durante o período do estudo; *nível descritivo de probabilidade do teste *t* de Student; **nível descritivo de probabilidade do teste χ^2 ; ***nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher.

Tabela 2 - Características referentes à infecção pelo HIV: contagem de CD4 e CV, utilização de monoterapia, terapia dupla ou terapia tripla/quádrupla anti-retroviral (ARV) nas 109 pacientes à inclusão no estudo.

	Época gestacional à inclusão no estudo			Valor de p ¹
	Primeiro trimestre n (32)	Segundo trimestre n (53)	Terceiro trimestre n (24)	
CD4 ⁺ , média/mm ³ (DP) e variação	430 (443) (164-900)	483 (500) (85-1.100)	415 (402) (62-827)	0,38
CV (log ₁₀)				0,005
Média	3,7 (4,0)	2,8 (3,0)	2,1 (2,5)	I versus II: 0,02
(DP)	(ind-5,1)	(ind-5,1)	(ind-5,1)	II versus III: 0,14
Variação (indetectável ²)				I versus III: 0,002
Monoterapia ARV (%)	6,3	17,0	37,5	0,01
Terapia dupla ARV (%)	15,6	39,6	25,0	0,05
Terapia tripla/quádrupla (%)	50,0	35,8	37,5	0,41

¹Valor de p calculado pelo teste de Kruskal-Wallis (comparação de medianas) ou pelo χ^2 (comparação de proporções); ²para as cargas virais indetectáveis foram atribuídas valor de 1 (um), cujo log₁₀=zero; Ind=indetectável.

Tabela 3 - Descrição dos casos de oligodrâmio quanto à idade gestacional (IG) no diagnóstico, terapia anti-retroviral (TARV), tempo de diagnóstico, peso e adequação do peso dos recém-nascidos e dosagem de CD4 e carga viral (CV).

Casos de oligodrâmio	IG (sem)	TARV	Tempo de diagnóstico (anos)	Peso RN (g)	Dosagem de CD4 (células/mm ³)	Dosagem de CV (log ₁₀)
Caso 1	34	Dupla (AZT/DDI)	2	2.350 AIG	392	3,2
Caso 2	29	Dupla (AZT/3TC)	1	700 PIG	495	indetectável
Caso 3	36	Mono (AZT)	2	2.810 AIG	655	2,9
Caso 4	30	Tripla (Nev/AZT/3TC)	Pré-natal	1.500 AIG	94	indetectável
Caso 5	34	Tripla (elf/AZT/3TC)	4	1.760 PIG	300	indetectável
Caso 6	38	Tripla (AZT/3TC/IND)	2	2.400 PIG	1180	3,8
Caso 7	36	Dupla (AZT/DDI)	4	2.830 AIG	590	indetectável
Caso 8	37	Tripla (AZT/3TC/NELF)	5	2.340 AIG	148	5,0

IND=indinavir; NELF=nelfinavir; SAQ=saquinavir; NEV=nevirapina; PIG=pequeno para a idade gestacional; GIG=grande para a idade gestacional; AIG=adequado para a idade gestacional.

Tabela 4 - Descrição dos casos de polidrâmio quanto à idade gestacional (IG) no diagnóstico, terapia anti-retroviral (TARV), tempo de diagnóstico, peso e adequação do peso do recém-nascido e dosagem de CD4 e carga viral (CV).

Casos de polidrâmios	IG (sem)	TARV	Tempo de diagnóstico (anos)	Peso RN (g)	Dosagem de CD4 (células/mm ³)	Dosagem de CV (log ₁₀)
Caso 1	32	Tripla (IND/AZT/3TC)	3	2.600 AIG	302	2,1
Caso 2	33	Dupla (AZT/3TC)	Pré-natal	2.620 AIG	278	2,3
Caso 3	24	Dupla (AZT/3TC/IND)	Pré-natal	3.190 AIG	635	indetectável
Caso 4	25	Tripla (NEV/3TC/AZT)	4	4.030 GIG	373	indetectável
Caso 5	21	Tripla (AZT/DDI/NELF)	2	3.180 AIG	690	indetectável
Caso 6	25	Quádrupla (D4T/3TC/IND/NORV)	6	3.030 AIG	350	2,8
Caso 7	36	Mono (AZT)	5	2.900 AIG	538	3,3
Caso 8	34	Tripla (AZT/3TC/NELF)	1	3.000 AIG	420	indetectável
Caso 9	35	Dupla (AZT/DDC)	2	2.830 AIG	700	2,3
Caso 10	19	Tripla (NELF/AZT/3TC)	10	2.660 AIG	68	3,0
Caso 11	17	Tripla (NELF/AZT/3TC)	2	2.420 PIG	1180	3,8

IND=indinavir; NELF=nelfinavir; SAQ=saquinavir; NORV=norvir; AIG=adequado para a idade gestacional; GIG=grande para a idade gestacional; PIG=pequeno para a idade gestacional.

foram diagnosticados dois casos (1%) de malformação (pé torto congênito bilateral e uma fenda labial isolada). Todos foram confirmados nos exames pós-natais. Não houve diferença entre os grupos (GE e GC) em relação à malformação (teste exato de Fisher, $p=0,61$).

A avaliação ecocardiográfica fetal e neonatal detectou cardiopatia em quatro pacientes (3,7%) no GE. Nos quatro casos de cardiopatia, dois estavam em uso de TARV dupla (AZT/DDI e AZT/3TC), um com terapia tripla (idinavir/AZT/3TC) e outro com quatro drogas (AZT/DDI/nelfinavir/nevirapina). O diagnóstico da infecção pelo HIV foi realizado em um a quatro anos do estudo, e a IG no diagnóstico da infecção pelo HIV foi a 12ª semana, 24ª semana e 29ª semana (dois casos). As contagens de CD4 e CV observadas nestes casos variaram de 392 a 1180 células/mm³ e indetectável, a 3,8 log¹⁰, respectivamente.

Nenhuma cardiopatia congênita foi detectada no GC, havendo diferença significativa em relação ao GE (teste exato de Fisher, $p=0,015$).

Quanto à distribuição da adequação de peso dos RN para a IG no parto: no GE 95 (87,3%) foram adequados para a idade gestacional (AIG), 11 (10%) pequenos para a idade gestacional (PIG) e três (2,7%) GIG. No GC: 190 (95%) foram AIG, três (1,5%) PIG e sete (3,5%) GIG, havendo diferença significativa entre os dois grupos (teste exato de Fisher, $p=0,002$).

Nos seis casos de oligodrâmnio no GE, quatro RN foram classificados como AIG e dois como PIG,

sendo um com malformação (já citado) e outro cuja mãe cursou com pré-eclâmpsia grave. Para os 11 RN com diagnóstico de polidrâmnio no GE, apenas um caso foi considerado GIG, enquanto os outros foram AIG. Todos os casos, em ambos os grupos, foram negativos na pesquisa de diabetes gestacional.

A IG média dos 104 nascidos vivos do GE foi de 37,8 semanas (30-40,1). Houve nove (8,7%) prematuros (Tabela 4). Das 109 pacientes, duas relataram partos prematuros em gestações anteriores, das quais apenas uma estava incluída no grupo de nove prematuros. No GC a IG média foi de 38,3 semanas (36-41,2) e ocorreram cinco (2,5%) partos prematuros neste grupo. Houve diferença estatística entre o GE e GC quanto à incidência de prematuridade (teste exato de Fisher, $p=0,041$).

Das quatro mães dos 11 RN PIG do GE, três (27,2%) faziam uso de TARV tripla (incluindo inibidor de protease), seis (54,5%) usavam terapia dupla e duas (18,3%), monoterapia (Tabela 5). Dos oito RN de mães usuárias de drogas, cinco foram considerados AIG, dois PIG e um GIG.

Houve seis óbitos fetais (5,5%) no GE, dois dos quais associados a malformações múltiplas. Quatro gestantes tinham diagnóstico do HIV há dois anos e duas, há um ano. A contagem de CD4 observada foi: 254, 337, 341, 390, 495 e 900 células/mm³. A CV descrita foi indetectável, 2,0, 3,5, 3,8, 4,0 e 4,7 log¹⁰. Quanto à TARV: três usavam TARV dupla, três tomavam TARV

Tabela 5 - Descrição dos casos de prematuros quanto à idade gestacional (IG) no parto, terapia anti-retroviral (TARV), tempo de diagnóstico, peso do recém-nascido e dosagem de CD4 e carga viral (CV).

Casos de prematuros	IG (sem)	TARV	Tempo de diagnóstico (anos)	Peso RN (g)	Dosagem de CD4 (células/mm ³)	Dosagem de CV (log ¹⁰)
Caso 1	30	Tripla (Nevirapina/AZT/3TC)	Pré-natal	1.500	94	indetectável
Caso 2	34	Dupla (AZT/3TC)	4	1.760	300	indetectável
Caso 3	34	Tripla (AZT/3TC/IND)	5	2.320	-	-
Caso 4	35	Tripla (D4T/3TC/SAQ)	3	2.640	377	3,0
Caso 5	36	Tripla (AZT/IND/3TC)	Pré-natal	2.260	513	2,9
Caso 6	36	Tripla (AZT/3TC/NELF)	5	2.340	153	indetectável
Caso 7	36	Tripla (AZT/3TC/IND)	2	2.750	676	2,9
Caso 8	36	Tripla (AZT/3TC/NELF)	3	2.790	373	5,1
Caso 9	36	Dupla AZT/DDI	4	2.830	590	indetectável

IND=indinavir; NELF=nelfinavir; SAQ=saquinavir.

tripla (duas d4T/3TC/nelfinavir e uma AZT/3TC/indinavir). A IG, no momento do óbito fetal, foi 18^a, 23^a, 29^a, 34^a e 36^a semanas (dois casos nesta última). É imperioso destacar que nos seis casos não houve qualquer intercorrência clínica materna mais freqüente, como pré-eclâmpsia ou *diabetes mellitus*. As necrópsias não identificaram *causa mortis* específica. Não houve nenhum óbito neonatal.

Não ocorreram óbitos fetais ou neonatais no GC, havendo diferença significativa em relação ao GE (teste exato de Fisher, $p=0,002$).

Discussão

Analisando os nossos resultados, observamos que algumas características sociodemográficas da população estudada (GE), principalmente no quesito idade materna – sendo a maioria das pacientes jovens (idade média do GE de 28,2 anos) –, e em relação a raça – sendo que 65,1% das gestantes do GE foram classificadas como não-brancas –, foram semelhantes à população feminina portadora do HIV descrita pelo Ministério da Saúde (MS)¹⁹. Porém, o grupo estudado mostrou-se diferente em relação ao grau de escolaridade, pois 49,6% referiram ter mais de oito anos de estudo, algumas até grau superior, denotando singularidade desta casuística em relação à descrita por aquele órgão.

Em relação ao GC, as únicas variáveis que mostraram diferenças foram uso de tabaco e drogas ilícitas – fato esperado, pois existem fatores epidemiológicos cruzados entre o uso de drogas e tabaco e a prevalência de HIV, mostrando que se trata de população mais exposta ao vírus. No GC, a exposição a estes fatores foi baixa. Acreditamos, porém, que isto não influenciou nossos resultados, pois muitas – senão a maioria –, diminuiu ou cessou a exposição a estes agentes durante o período gestacional²⁰. Uma casuística maior poderia mostrar a importância desta co-variável na análise dos resultados dessas gestações, como descrito por outros autores²¹.

O estudo dos níveis de CD4 e CV e a classificação clínica materna da infecção pelo HIV mostram as boas condições imunológicas das pacientes estudadas, porém estes dados obviamente não estão disponíveis no GC. Assim, a mediana do CD4 é de 435 células/mm³ naquelas pacientes com diagnóstico de infecção pré-gestacional, assim como 83,4% estavam classificadas na categoria clínica A. Salientamos que isto denota controle adequado da infecção com a terapia medicamentosa disponível na atualidade, o que permite boa sobrevida das pacientes, mesmo com tempo médio de diagnóstico da infecção de 3,8 anos (variação de um a 13 anos).

Quanto ao uso de TARV, as diferentes características avaliadas (idade média, índice de massa corpórea (IMC), raça, escolaridade, tabagismo, uso de drogas, tempo de diagnóstico prévio à gestação da infecção pelo HIV, contagem de CD4 e CV, o esquema de TARV utilizado) no momento da inclusão das pacientes no estudo não mostraram diferenças quando distribuídas nos três trimestres, exceto quanto à CV. Quando a CV do primeiro trimestre é relacionada aos outros trimestres, observamos diminuição dos seus níveis ao longo da gestação, refletindo adequação da TARV no controle da infecção neste período, visto que a maioria das pacientes tinha o diagnóstico da infecção previamente à gestação.

Houve pequena diferença quanto à adequação do peso dos RN, com prevalência um pouco maior de PIG no GC, o que pode ser explicado pelo cuidado preconizado nas pacientes do grupo, com controles rigorosos durante todo o pré-natal, e também pelo número de casos (talvez, em casuística maior, estas diferenças poderão ser melhor estudadas).

Em relação à avaliação ultra-sonográfica do VLA, observamos 1% de oligoidrâmnio no GC e 7,3% no GE – este último é discretamente superior ao descrito na literatura, que relata taxas entre 0,5 e 5,5%²²⁻²⁴. Talvez essa diferença possa ser explicada porque, no GE, a principal causa associada ao evento foi a malformação fetal (62,5%).

O polidrâmnio foi outra alteração encontrada (10% no GE contra nenhum caso no GC) no seguimento ultra-sonográfico do VLA, sendo 54,5% diagnosticado já no segundo trimestre, atentando para o fato de que 64,6% das pacientes com esse diagnóstico utilizavam TARV tripla ou quádrupla. A etiologia desta alteração do VLA ainda é desconhecida e não relatada nos trabalhos pesquisados. A primeira hipótese aventada seria um distúrbio glicêmico, advindo principalmente do uso dos inibidores de protease, alteração essa descrita por alguns autores²⁵. Contudo, essa teoria não se confirmou, neste estudo, por não termos encontrado alteração no perfil glicêmico das pacientes, bem como não termos encontrado prevalência aumentada de macrosomia fetal. O diagnóstico do aumento do VLA nas gestantes portadoras do HIV em uso de TARV pode estar associado a distúrbios metabólicos ainda desconhecidos e, por vezes, transitórios, não aumentando a morbidade perinatal. Novas pesquisas das ações das drogas anti-retrovirais em gestantes com vários esquemas terapêuticos associados ao acompanhamento freqüente do VLA podem acrescentar dados importantes para o acompanhamento clínico dessas pacientes. De fato, esse foi um achado importante e novo, a nosso ver, quanto ao

acompanhamento das gestantes HIV positivas usando anti-retrovirais.

As malformações congênitas têm prevalência de aproximadamente 3% na população geral²⁴. O estudo da avaliação ultra-sonográfica estrutural fetal mostrou dois casos (1%) no GC contra oito casos (7,3%) de malformações congênitas no GE, não havendo diferença entre os grupos. Para uma informação conclusiva quanto a este quesito, necessitamos de estudos com maiores casuísticas. Assim, para a comprovação da relação causa/efeito, quanto às malformações fetais no uso da TARV, calcula-se ser necessário um espaço amostral de aproximadamente 5.700 casos, demonstrando a necessidade de estudos multicêntricos em longo prazo.

Em nosso trabalho, todos os casos de nefropatia fetal referiram-se às mães que usavam terapia dupla (incluindo o AZT). No entanto, a nossa pequena casuística (quatro casos) não nos permite demonstrar relação causa/efeito da TARV associada às hidronefroses ou à exclusão renal observadas neste estudo. É imperioso o desenho de estudos específicos para a avaliação desses achados.

As avaliações ecocardiográficas fetal e perinatal mostraram quatro casos (3,7%) de cardiopatias no GE e nenhuma no GC. Assim, apesar de não terem sido demonstradas diferenças para as malformações como um todo, quando consideramos apenas as cardiopatias, houve diferença significativa.

Excluindo-se o defeito átrio-ventricular vinculado à síndrome de Down, as três cardiopatias restantes (defeito de septo átrio-ventricular, estenose pulmonar leve e cardiomiopatia hipertrófica) demonstraram incidência de 2,7%, superior às taxas (0,8 a 1%) descritas na população geral¹⁰. Esse achado é similar aos números descritos por Lai et al.¹¹ que, em estudo prospectivo pós-natal, observaram uma prevalência de 5,6% de cardiopatia congênita em crianças soronegativas nascidas de mães soropositivas para HIV e expostas à TARV. Os mesmos autores denotam a importância do rastreamento adequado neste tipo de população, quanto às

chamadas lesões subclínicas, como a estenose pulmonar, encontrada em nossa casuística. A cardiomiopatia é outro achado descrito em crianças infectadas pelo HIV, utilizando AZT em longo prazo, não sendo descrito o mesmo efeito em estudos pré-natal e pós-natal em regime de profilaxia em curto prazo²⁶. No GE, um caso de cardiomiopatia, associado a outras malformações, foi observado no período pré-natal. Estudo com maior casuística¹² da função cardíaca, que observou paredes ventriculares mais grossas nos fetos das mães soropositivas, associado à análise *in vivo* do experimento descrito por Sinicco et al.²⁶, que descreveram a ação das citoquinas e de outros mediadores como causa da miocardiopatia, podem contribuir para o entendimento da causa/efeito dessa cardiopatia. No entanto, ainda é necessário maior casuística em estudo multicêntrico, principalmente quanto ao uso de drogas ilícitas e aos diferentes regimes dos agentes anti-retrovirais utilizados desde o primeiro trimestre. Salientamos que está indicada a ecocardiografia fetal rotineira, em pacientes soropositivas para o HIV sob TARV.

Finalizando, encontramos maior prevalência de distúrbios da quantidade de líquido amniótico no grupo de pacientes usando anti-retrovirais. Houve maior prevalência de alterações estruturais cardíacas fetais no GE, sendo indicada a realização de ecocardiografia fetal nesta pacientes. Para as outras malformações, o número de casos foi insuficiente para se obterem conclusões definitivas, o que mantém o tema sem respostas definitivas, com a literatura atual ainda apontando a necessidade de constantes pesquisas clínicas sobre o tema^{25,27}. O óbito fetal e a prematuridade foram mais prevalentes no grupo de mulheres HIV positivas, fato ainda não esclarecido quanto à etiologia desta observação, sendo provável que estejam relacionados à presença de malformações estruturais em relação ao óbito fetal, sendo que a prematuridade pode estar vinculada a outros co-fatores, como a própria utilização de TARV, o uso de tabaco e de drogas ilícitas.

Referências

1. 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.
2. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1863-70.
3. Bellón Cano JM, Sánchez-Ramón S, Ciria L, León JA, Gurbindo D, Fortuny C, et al. The effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain. *Med Sci Monit*. 2004;10(5):CR179-84.
4. Thorne C, Newell ML. The safety of antiretroviral drugs in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(2):323-35.
5. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, Gonin R, Cahn PE, Calvet GA, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS*. 2006;20(18):2345-53.

6. Watts DH. Maternal therapy for HIV in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(2):182-97.
7. Piacenti FJ. An update and review of antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy.* 2006;26(8):1111-33.
8. Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection. Italian Multicentre Study. *Lancet.* 1988;2(8619):1043-6.
9. Vogel RL, Alborilas ET, McSherry O, Levine R, Antillon JR. Congenital heart defects in children of human immunodeficiency virus positive mothers. *Circulation.* 1988;78(4 Suppl):II-17.
10. Hoffman JL. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995;16(3):103-13.
11. Lai WW, Lipshultz SE, Easley KA, Starc TJ, Drant SE, Bricker JT, et al. Prevalence of congenital cardiovascular malformations in children of human immunodeficiency virus-infected women: the prospective P²C² HIV multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(6):1749-55.
12. Hornberger LK, Lipshultz SE, Easley KA, Colan SD, Schwartz M, Kaplan S, et al. Cardiac structure and function in fetuses of mothers infected with HIV: the prospective P²C² HIV multicenter study. *Am Heart J.* 2000;140(4):575-84.
13. Rosso P. A new chart to monitor weight gain during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(3):644-52.
14. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967;71(2):159-63.
15. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-17):1-19.
16. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991;181(1):129-33.
17. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(3):245-9.
18. Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, Jacobs N. The four-quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstet Gynecol.* 1987;70(3 Pt 1):353-6.
19. Ministério da Saúde. Casos de gestantes soropositivas para o HIV segundo ano da notificação por raça/cor. Brasil, 2000-2006. *Bol Epidemiol AIDS DST* [periódico na Internet]. 2006 [citado 2006 Dez 17]; Ano 3, n. 1 [cerca de 1 p].
20. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/admin/main.asp?Tea m=%7B7D88092D%2D03E8%2D4C80%2D8C17%2D387A235A9C58%7D>
21. Taylor GP, Low-Beer N. Antiretroviral therapy in pregnancy: a focus on safety. *Drug Saf.* 2001;24(9):683-702.
22. European Collaborative Study; Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS.* 2000;14(18):2913-20.
23. Yamamoto RM, Miyadahira S, Zugaib M. Avaliação do volume do líquido amniótico: diagnóstico ultra-sonográfico e conduta no oligodrâmnio e poliidrâmnio. *Rev Ginecologia Obstet.* 1996;7(1):25-32.
24. Barbaro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Chemotherapy.* 2006;52(4):161-5.
25. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(5):F355-8.
26. Thorne C, Newell ML. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause of concern? *Drug Saf.* 2007;30(3):203-13.
27. Sinicco A, Biglino A, Sciandra M, Forno B, Pollono AM, Raiteri R, et al. Cytokine network and acute primary HIV-1 infection. *AIDS.* 1993;7(9):1167-72.
28. Watts DH. Teratogenicity risk of antiretroviral therapy in pregnancy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007;4(3):135-40.