

# Fatores que influenciam a transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana tipo 1

Risk factors for vertical transmission of the human immunodeficiency virus type 1

Geraldo Duarte<sup>1</sup>, Silvana Maria Quintana<sup>2</sup>, Patricia El Beitune<sup>3</sup>

## RESUMO

Um dos mais expressivos avanços visando controlar a dispersão da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) ocorreu no contexto da transmissão vertical (TV), reduzindo-a de cifras que chegavam a 40% para menos de 3%. O progresso tecnológico, aliado ao melhor conhecimento fisiopatológico dessa infecção, permitiu elencar as situações e os fatores que elevam as taxas de transmissão perinatal desse vírus, indicando quais as intervenções mais adequadas para o seu controle. Estas situações de maior risco para a TV do HIV-1 podem ser agrupadas em fatores maternos, anexiais, obstétricos, fetais, virais e pós-natais. Dos fatores maternos destaca-se a carga viral, o principal indicador do risco desta forma de transmissão. No entanto, a despeito da relevância da carga viral, ela não é a única variável desta equação, devendo ser lembrado o uso de drogas ilícitas, parceria sexual múltipla com sexo desprotegido, desnutrição, tabagismo, doença materna avançada e falta de adesão ou de acesso aos anti-retrovirais. Dos fatores anexiais apontam-se a corioamniorrexe prolongada, a perda da integridade placentária e a expressão dos receptores secundários no tecido placentário. Entre os fatores obstétricos deve ser lembrado que intervenções invasivas sobre o feto ou câmara amniótica, cardiocografia interna, tipo de parto e contato do feto/recém-nascido com sangue materno também são importantes elementos a serem controlados. Dos fatores fetais são citados a expressão de receptores secundários para o HIV-1, a suscetibilidade genética, a função reduzida dos linfócitos T-citotóxicos e a prematuridade. Sobre os fatores virais aventa-se que a presença de mutações e cepas indutoras de sincício sejam fatores de risco para a TV. Finalmente, há os fatores pós-natais, representados pela carga viral elevada no leite, baixa concentração de anticorpos neste fluido, mastite clínica e lesões mamilares, que podem ser resumidos no contexto da amamentação natural.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transmissão vertical de doença; HIV-1; Fatores de risco

## ABSTRACT

One of the most important advances in the control of the spread of infection with type 1 human immunodeficiency virus (HIV-1) occurred within the context of vertical transmission (VT), with a reduction from levels of more than 40% to levels of less than 3%. Technological progress together with a better physiopathological understanding of this infection has permitted the determination of the situations and factors that increase the rates of perinatal transmission of the virus, indicating which interventions are most adequate for its control. The situations of higher risk for VT of HIV involve maternal, adnexal, obstetrical, fetal, viral, and postnatal factors. Among maternal factors, particularly important is viral load, the major indicator of the risk of this form of transmission. However, despite its relevance, viral load is not the only variable in this equation, with the following factors also playing important roles: use of illicit drugs, multiple sex partners and unprotected sex, malnutrition, smoking habit, advanced maternal disease, and lack of access or compliance with antiretroviral drugs. Among the adnexal factors are prolonged chorion-amniorrhesis, loss of placental integrity, and the expression of secondary receptors in placental tissue. Among the obstetrical factors, it should be remembered that invasive interventions in the fetus or amniotic chamber, internal cardiotocography, type of delivery, and contact of the fetus/newborn infant with maternal blood are also important elements to be controlled. Among the fetal factors are the expression of secondary HIV-1 receptors, genetic susceptibility, reduced cytotoxic T-lymphocyte function, and prematurity. Among the viral factors, mutations and syncytium-inducing strains are believed to be risk factors for VT. Finally, there are postnatal factors represented by an elevated viral load in maternal milk, a low antibody concentration in this fluid, clinical mastitis and nipple lesions, which can be grouped within the context of breast-feeding.

**KEYWORDS:** Disease transmission, Vertical; HIV-1; Risk factors

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP) - Brasil.

1 Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP) - Brasil.

2 Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto (SP) - Brasil.

3 Pesquisadora de Pós-Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia na London School of Hygiene and Tropical Medicine. Londres-Inglaterra.

Correspondência: Geraldo Duarte

Avenida Bandeirantes, 3900 - 14049-900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Fone: (16) 602-2804 - e-mail: [gduarte@fmrp.usp.br](mailto:gduarte@fmrp.usp.br)

Recebido em: 3/11/2005

Aceito com modificações em: 17/11/2005

## Introdução

Desde o seu reconhecimento em 1981, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) tornou-se a mais globalizada de todas as epidemias conhecidas na história de medicina. Ao longo desses anos o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), agente etiológico da síndrome, vem impondo crescentes desafios para a ciência, dentre eles o controle da sua transmissão vertical (TV) e a redução dos agravos à saúde materna.

Segundo informações da *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) e da *World Health Organization* (WHO), no ano de 2003, dos cinco milhões das novas infecções pelo HIV-1, 49% ocorreram em mulheres e 1.600 crianças foram infectadas a cada dia, a maioria por TV (UNAIDS/WHO)<sup>1</sup>.

Estes dados indicam que a maior parte das pessoas portadoras do HIV-1 vivem em países não industrializados, comunidades que testemunham o avanço crescente dessa infecção entre as mulheres de 15 a 49 anos, em percentuais que ultrapassam o número de homens infectados. No Brasil, os números do Ministério da Saúde confirmam esta tendência, mostrando que a razão masculino/feminino (M/F) vem reduzindo ano após ano. Em 1985 essa razão era 25/1, chegando a 1,5 em junho de 2004. A tradução destes números indica dramático avanço da infecção entre as mulheres, notadamente na faixa etária que vai dos 13 aos 49 anos<sup>2</sup>.

Com este perfil de evolução da epidemia HIV-1 entre as mulheres na idade reprodutiva, é lógico o aumento do número de casos de TV desse vírus, responsável por 95% dos casos de AIDS pediátrica em todo o mundo<sup>1</sup>. Estes dados reforçam a necessidade de ação diferenciada e vigilante entre as mulheres portadoras do HIV-1 expostas à possibilidade de gravidez<sup>3</sup>.

## Taxas globais de transmissão vertical do HIV-1

As taxas de TV do HIV-1 variam geograficamente na dependência dos diferentes padrões de distribuição dos fatores de risco para sua ocorrência. Adicionalmente, devem ser consideradas também as estratégias de redução adotadas em cada região. Nos países industrializados, os percentuais iniciais de 25% observados no início da epidemia já podem ser reduzidos para menos de 5%<sup>4</sup>. No Brasil temos o melhor exemplo de que a TV pode ser objetivamente reduzida se adotadas as orientações já existentes para esta finalidade, mesmo sendo um país ainda em desenvolvimento. A prioridade

que o Ministério da Saúde do Brasil deu ao programa de controle da TV do HIV-1 permitiu reduzi-la a percentuais tão baixos quanto aqueles verificados nos Estados Unidos e Europa. Contrastando com essa redução observada em países que priorizaram o controle da transmissão mãe-filho do HIV-1, estão as taxas elevadas de TV ainda verificadas na África. Portanto, pode-se considerar que a TV desse vírus é a resultante macroeconômica da equação entre a frequência dos fatores de risco e os investimentos para evitá-la.

Sem dúvidas, as pesquisas dos últimos anos possibilitaram melhor entendimento e conhecimento dos fatores que aumentam a transmissão perinatal do HIV-1<sup>5</sup>, fato que possibilitou, dentro do possível, equacionar os recursos para combate a esta forma de transmissão do vírus. No Brasil, o estímulo à pesquisa ativa da infecção com o exame sorológico aconselhado para todas as gestantes e a implementação progressiva de medidas pré-natais, obstétricas e pós-natais apropriadas fizeram com que os percentuais de TV desse vírus reduzissem paulatinamente ao longo dos anos, de 34,8% no início da década de 90 para 1,2% nos dois últimos anos<sup>6-8</sup>.

As culturas virais e a amplificação gênica do HIV-1 são recursos tecnológicos que permitem estimar o período em que a TV ocorreu. Baseados nestes exames, considera-se que de 29 a 34% das TV ocorrem por via transplacentária, das quais 59-76% no período periparto e de 9,3 a 29% são infecções pós-natais<sup>9</sup>, associadas geralmente ao aleitamento materno<sup>7,10</sup>. Em crianças infectadas intra-útero, as provas virais são positivas ao nascer ou positivam-se até o sétimo dia pós-nascimento. Havendo positividade entre o oitavo e o 28º dia, considera-se que a TV tenha ocorrido no período periparto<sup>11</sup>. Após 28 dias considera-se contaminação pós-natal, geralmente por aleitamento materno<sup>12</sup>. Na prática clínica utiliza-se a reação em cadeia da polimerase (PCR) do sangue do recém-nascido para este diagnóstico, notando-se que, atualmente, a cultura viral restringe-se às pesquisas sobre este assunto.

## Fatores que influenciam a transmissão vertical do HIV-1

Para facilitar a compreensão do texto, os fatores que aumentam o risco de TV do HIV-1 serão agrupados e discutidos de forma hierarquizada, como a seguir: fatores maternos, anexiais, fetais, virais e pós-natais (Quadro 1).

**Quadro 1** - Fatores que aumentam o risco de transmissão vertical do HIV.

<b>Fatores maternos</b>
Carga viral elevada
Desnutrição
Infecções genitais
Infecções sistêmicas
Uso de drogas ilícitas (via endovenosa)
Parceria sexual múltipla com sexo desprotegido
Hábito de fumar
Deficiência de vitamina A
Expressão de HLA
Baixa adesão ou dificuldade de acesso ao uso de anti-retrovirais
<b>Fatores anexiais</b>
Corioamniorrexe prolongada
Perda da integridade placentária
Expressão dos receptores secundários no tecido placentário
<b>Fatores obstétricos</b>
Intervenções invasivas sobre o feto ou câmara amniótica
Cardiotocografia interna
Tipo de parto
Contato do feto/recém-nascido com sangue materno
<b>Fatores fetais</b>
Expressão de receptores secundários para o HIV-1
Suscetibilidade genética
Função reduzida dos linfócitos T-citotóxicos
Prematuridade
<b>Fatores virais</b>
Presença de mutações
Fenótipo viral
<b>Fatores pós-natais</b>
Amamentação
Carga viral elevada no leite
Baixa concentração de anticorpos
Mastite clínica
Lesões mamilares
Elevada concentração de sódio no leite

### **Fatores maternos**

Vários são os fatores maternos associados ao incremento da TV do HIV-1, destacando-se aqueles que resultam em carga viral sistêmica elevada. A despeito de não ser infalível na predição dessa forma de transmissão, a carga viral é, sem dúvida, o mais importante indicador da TV desse vírus descrito até o momento<sup>4,13,14</sup>. Apesar de existir associação direta entre os valores da carga viral e a probabilidade de ocorrência da TV do HIV-1, ela não é absoluta. Não existem valores de carga viral tão elevados que sejam suficientes para prever TV na totalidade dos casos, assim como não existem valores abaixo dos quais esta transmissão nunca ocorra. O que se sabe até o momento é que com carga viral inferior a de 1.000 cópias/mL, a TV do HIV-1 apresenta frequência extremamente baixa, mas diferente de zero<sup>15</sup>. Relevando-se estas particularidades sobre a carga viral, precisa ser enfatizada a importância tanto das estratégias que a reduzem quanto daquelas que evi-

tam o seu aumento. Com esta visão deve ser destacado o papel importante da assistência pré-natal especializada e da adoção e adesão ao uso dos anti-retrovirais (ARV)<sup>3,16</sup>.

Na fase aguda da infecção pelo HIV-1 observa-se elevada taxa de TV decorrente da intensa replicação viral, a qual ocorre sem nenhum antagonismo imune, visto que ainda não houve a formação de anticorpos. Por este motivo as orientações sobre os riscos aumentados da infecção aguda neste período devem sempre ser prestadas para todas as gestantes, com ênfase para aquelas sob maior exposição, em atenção pré-natal específica<sup>3</sup>. Paralelamente, nas fases mais avançadas da infecção a TV desse vírus volta a se elevar objetivamente, pois, além da redução dos anticorpos neutralizantes e dos linfócitos CD4, observa-se aumento da carga viral, todos relacionados, direta ou indiretamente, com a deterioração do quadro clínico materno. Os quadros de desnutrição ou ganho inadequado de peso durante a gravidez, mais frequentes nas fases mais avançadas da doença, também são ligados diretamente ao aumento da TV<sup>16</sup>.

Sabe-se que a parceria sexual múltipla e relações sexuais não protegidas com preservativos associam-se ao aumento da transmissão perinatal do HIV-1<sup>17</sup>. A razão para esta associação ainda não está completamente elucidada, mas especula-se que diferentes proteínas do sêmen possam atuar negativamente sobre o sistema imune, facilitando o aumento da carga viral. Com a exposição genital a diferentes formas mutantes do HIV-1, o que representa novas infecções, também crescem os riscos da gestante de adquirir cepas virais não indutoras de sincício, que infectam primariamente macrófagos e apresentam maior potencial de transmissão perinatal. Adicionalmente, o processo inflamatório placentário decorrente de infecções transmitidas sexualmente também eleva o risco de TV do HIV-1<sup>18</sup>. Nessa situação, o risco de ruptura prematura das membranas corioamnióticas é real, outra situação que aumenta a taxa de TV desse vírus<sup>19,20</sup>.

São frequentes os relatos apontando a associação entre uso materno de drogas ilícitas por via endovenosa e aumento de até três vezes da TV do HIV-1<sup>21</sup>. Para explicar tal fato evoca-se tanto a imunodepressão materna (com conseqüente aumento da carga viral) quanto a imunodepressão fetal (aumentando a suscetibilidade à infecção)<sup>22,23</sup>. Com o uso específico da cocaína, seja inalatório ou endovenoso, além dos efeitos citados, sabe-se que aumentam os microinfartos placentários que franqueiam a passagem transplacentária do vírus. Também predispõe ao descolamento prematuro de placenta normalmente inserida e prematuridade, ambas situações que aumentam a TV do HIV-1.

Já é conhecida a associação entre o tabagismo materno e a ocorrência de pequenas áreas

de infarto dos anexos fetais que, potencialmente, culminam em trabalho de parto pré-termo, restrição de crescimento intra-útero, descolamento placentário e corioamniorrexe prematura. Todas estas complicações estão ligadas ao aumento das taxas de transmissão perinatal do HIV-1<sup>24</sup>.

Na atualidade, tem sido dispensada atenção especial à possibilidade de que algumas infecções genitais não ulcerativas possam induzir a produção de quimiocitocinas que atuam tanto alterando a permeabilidade placentária ao vírus e linfócitos infectados, quanto na indução da replicação do HIV-1, obviamente aumentando a carga viral. Neste grupo estão as infecções por *Neisseria gonorrhoeae*<sup>25</sup>, *Chlamydia trachomatis* e a vaginose bacteriana<sup>26</sup>.

Estudos de observação epidemiológica têm indicado que gestantes infectadas pelo HIV-1 e portadoras de vaginose bacteriana apresentam maiores taxas de soroconversão durante a gravidez, conseqüentemente com maior risco de TV desse vírus. Como na vaginose bacteriana há notável redução do *Lactobacillus crispatus* produtor de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, o principal lactobacilo da flora vaginal normal, evoca-se este parâmetro como um dos responsáveis pelo incremento das taxas de infecção aguda pelo HIV-1<sup>26</sup>.

Os resultados dos estudos referentes ao papel dos anticorpos neutralizantes sobre a TV do HIV-1 são conflitantes. Enquanto alguns demonstraram que concentrações elevadas desses anticorpos na circulação materna associaram-se a baixas taxas de transmissão mãe-filho do HIV-1, outros não encontraram nenhuma associação. Estudo realizado na Califórnia concluiu que gestantes transmissoras do HIV-1 apresentam níveis de anticorpos neutralizantes mais baixos que as não transmissoras<sup>27,28</sup>. No entanto, a taxa de TV em gestantes utilizando zidovudina (AZT) não sofreu nenhum impacto com a adição de imunoglobulina hiperimune ao esquema de profilaxia da transmissão perinatal. Parece que a redução de anticorpos neutralizantes está mais ligada ao processo global de piora clínica da infecção, com redução da contagem de CD4 e aumento da carga viral, situações que não são revertidas com adição de anticorpos neutralizantes às estratégias para redução da TV do HIV-1<sup>29</sup>.

Alguns estudos tem demonstrado que a deficiência da vitamina A no soro materno aumenta a taxa de TV do HIV-1<sup>30</sup>. Evoca-se a proteção epitelial decorrente da vitamina A na redução do risco de contaminação fetal por deglutição do líquido amniótico contendo HIV-1. No entanto, outros autores apresentam dados discordantes<sup>31</sup>. Resumindo, até o momento não há definição clara sobre a relação entre deficiência da vitamina A e a TV desse vírus<sup>32</sup>.

O sistema *human leukocyte antigen* (HLA) regula a resposta imune celular e pode ser determi-

nante da suscetibilidade do feto ou recém-nascido à TV do HIV-1, independente da carga viral<sup>33</sup>. Pesquisas atuais indicam que a expressão do HLA B\*18 em crianças filhas de mães portadoras do vírus protegeria contra essa forma de infecção. Por sua vez, a expressão do HLA A\*29, Cw\*07 e Cw\*08 estaria ligada ao aumento da TV por meio da amamentação<sup>34</sup>.

### Fatores anexiais

Aproximadamente 30% dos casos de TV do HIV-1 decorrem da passagem transplacentária do vírus. Sustentando essa hipótese, está a sua detecção no líquido amniótico, timo, baço, pulmão e cérebros fetais. Juntos com as provas biomoleculares e a cultura, o padrão bimodal do início da fase sintomática da infecção pelo HIV-1 em crianças contaminadas intra-útero reflete diferenças a respeito do momento da infecção. Crianças contaminadas em períodos precoces da gestação ficam doentes mais precocemente após o nascimento, fenômeno que é retardado quando a contaminação ocorre no período peri ou pós-parto<sup>8</sup>.

Dentre os fatores anexiais que potencialmente aumentam a TV do HIV-1 estão todas as situações predisponentes à corioamniorrexe prolongada, e a perda da integridade placentária e a presença de receptores primários e secundários no tecido placentário, predispondo sua infecção<sup>35,36</sup>.

Visto que a ruptura das membranas corioamnióticas franqueia o acesso do HIV-1 ao feto por via ascendente, aqui devem ser incluídas todas as situações clínicas ligadas a este evento, que pode ser visto tanto como complicação obstétrica (ruptura prematura), como intervenção normal na condução do trabalho de parto. Entre essas situações, as mais freqüentes são as infecções genitais e sistêmicas e o trabalho de parto pré-termo. Sabe-se que após o período de quatro horas após a corioamniorrexe o risco de TV deste vírus está significativamente aumentado<sup>20</sup>. A afirmação de que a TV aumenta claramente após cada hora de ruptura das membranas não descreve totalmente a realidade, visto que o tempo de corioamniorrexe não influencia tão claramente a taxa de TV desse vírus nos partos vaginais<sup>36</sup>. Apesar desta divergência, aceita-se que a corioamniorrexe prolongada seja fator de risco para esta forma de disseminação do HIV-1, alertando para o cuidado no sentido de evitá-la, controlando seus fatores predisponentes.

Para explicar a transmissão transplacentária do HIV-1 são evocados vários mecanismos. Sabe-se que a contaminação fetal pelo HIV-1 pode ocorrer tanto pela passagem do vírus através da placenta, veiculado pelo linfócito materno (portanto, sem infecção), como secundariamente à perda da integridade placentária, seja infecciosa<sup>37</sup> ou pela presença de microinfartos neste órgão cau-

sados, entre outros fatores, pelo hábito de fumar e utilização de drogas ilícitas.

As infecções que fragilizam o tecido placentário podem ser locais, sistêmicas ou aquelas causadas pelo próprio HIV-1. Apesar de parecer óbvio que as infecções placentárias facilitam a passagem do vírus ao espaço intervilloso, ainda existem dúvidas sobre algumas questões. A associação de lesões placentárias identificadas histologicamente e a transmissão do HIV-1 através desse órgão foi descrita na década passada<sup>38</sup>, mas não foram confirmadas como causas definitivas de TV do vírus<sup>39</sup>. Isoladamente, a corioamnionite exibe apenas uma tendência em aumentar a TV do HIV-1, sem alcançar diferença estatística<sup>40</sup>.

Recentes publicações sobre a TV do HIV-1 em mulheres com placente malárica mostraram a grande heterogeneidade da situação. As aparentes discrepâncias podem refletir complexa relação imune à malária que, se por um lado estimula a replicação viral no sítio placentário, pode controlar a carga viral sistêmica. O balanço disto dependerá da intensidade da imunossupressão, da gravidade da malária, da função fagocitária da placenta e da elicitação de citocinas pro-inflamatórias<sup>41</sup>. Situação parecida ocorre com a sífilis, enquanto alguns negam a associação desse diagnóstico com a TV do HIV-1, outros a confirmam. Como visto, este tópico ainda precisa ser mais estudado.

Normalmente, a placenta funciona como barreira evitando a passagem de microrganismos da circulação materna para a circulação fetal. Com o HIV-1 a integridade física da placenta não é suficiente para evitar a infecção por esse vírus, visto que algumas células expressam CD4, receptor específico desse microrganismo<sup>42</sup>, embora a infecção por HIV-1 possa ocorrer nesse tecido mesmo na ausência de expressão do CD4, utilizando os receptores secundários CCR5 ou CXCR4. No entanto, parece haver tropismo viral por determinadas linhagens celulares dentro da estrutura vilositária<sup>43</sup>.

Ainda não está totalmente esclarecido o papel defensivo do interferon e de quimiocitocinas (Rantes, MIP-1 alfa e MIP-1 beta) que bloqueiam os receptores secundários do HIV-1 no trofoblasto, evitando a sua infecção.

Como não existem lesões histopatológicas placentárias que sejam patognomônicas da infecção HIV-1, considera-se a comprovação da presença do vírus ou de fragmentos de seu material genômico em tecido placentário como indicativo de infecção, mas o isolamento do HIV-1 na placenta e a identificação de DNA viral dentro das células trofoblásticas nem sempre se associam com a infecção fetal<sup>39</sup>.

### **Fatores obstétricos**

Do ponto de vista obstétrico, manobras invasivas da cavidade amniótica (amniocentese)

ou da circulação fetal (cordocentese) estão contraindicadas em gestantes infectadas pelo HIV-1<sup>7</sup>. Ao se passar a agulha através dos tecidos maternos esse instrumento se contamina, aumentando os riscos de infecção fetal. No caso da cordocentese, a agulha contaminada leva o vírus diretamente à circulação fetal, e na amniocentese, contamina o líquido amniótico. Como a mucosa do trato digestivo fetal ainda não atingiu o padrão do adulto, ela é vulnerável à infecção do HIV-1.

Intervenções invasivas sobre o feto durante o trabalho de parto também aumentam o risco de TV do HIV-1. Neste item estão incluídas a cardiocografia interna e a colheita de sangue fetal para aferição do pH<sup>4</sup>.

A exposição mais intensa do primeiro gemelar às secreções do canal de parto poderia explicar a frequência mais elevada da infecção vertical do HIV-1 no primeiro gemelar, quando comparada com a do gêmeo seguinte. Essa é uma das bases teóricas na qual se apoiaram os defensores da lavagem do canal vaginal e do parto cesárea para as gestantes contaminadas com este vírus.

Nos últimos anos, os resultados de importantes relatos da literatura indicaram interação positiva da cesárea eletiva (gestação maior que 38 semanas confirmada por ultra-sonografia, fora de trabalho de parto e membranas corioamnióticas íntegras) na redução da TV do HIV-1. Em avaliação meta-analítica de 15 trabalhos científicos, o *International Perinatal HIV Group*<sup>44</sup> concluiu que, entre mulheres americanas e europeias, a TV do HIV-1 observada em crianças nascidas de cesárea eletiva foi menor que naquelas nascidas de partos vaginais, notadamente naqueles instrumentalizados com fórcepe ou vácuo-extração, realizados em mulheres com elevada carga viral. Nota-se que nesta meta-análise as gestações pré-termo foram excluídas do grupo da cesárea eletiva, sobrecarregando apenas as taxas de TV do grupo submetido a parto via vaginal.

A possibilidade de microtransfusões de sangue materno para a circulação fetal durante as contrações uterinas, aliada aos dados epidemiológicos indicando redução da TV do HIV-1 em pacientes submetidas à cesárea eletiva, forneceram subsídios para o *American College of Obstetrics and Gynecologists* (ACOG)<sup>45</sup> adotarem a política de oferecerem a cesárea eletiva a todas as parturientes infectadas por esse vírus, mesmo sabendo que ela não reduz a TV quando a mãe apresenta carga viral inferior a 1000 cópias/mL. Resultados divulgados pelo Estudo Colaborativo Europeu no início de 2005 propõem que a cesárea eletiva seja indicada independentemente da carga viral<sup>46</sup>. Por sua vez, a conduta de indicar cesárea eletiva apenas em mulheres com carga viral superior a 1000 cópias/mL foi ratificada em novembro de 2005 pela

*Task Force Health Service of US Department of Health and Human Services*<sup>4</sup>.

Sabe-se que o contato de sangue materno com a mucosa fetal aumenta as taxas de TV do HIV-1, por isto considera-se que a episiotomia também possa aumentar a taxa de TV<sup>4</sup>.

### **Fatores fetais**

Atualmente atribuiu-se diferenciado valor a algumas variáveis constitucionais do feto e/ou do recém-nascido como fatores de risco para a infecção vertical do HIV-1. Entre eles estão a integridade da pele, a resposta imune celular e a presença constitucional de genes que irão expressar os receptores secundários do HIV-1<sup>47</sup>. Parece que a resposta imunológica deficiente do RN representada por reduzida atividade celular citotóxica também tem papel significativo sobre o aumento das taxas de TV desse vírus<sup>48</sup>.

O padrão genético de certas células fetais as define como mais ou menos suscetíveis à infecção por esse vírus, a exemplo da mutação homozigótica no gene que expressa o CCR5, receptor secundário do HIV-1. A presença dessa mutação no feto tem sido aventada como proteção contra a TV desse vírus<sup>49</sup>. Infelizmente, a frequência da deleção gênica hetero ou homozigótica desses receptores é baixa na população geral.

A correlação entre prematuridade espontânea e infecção pelo HIV-1 já foi confirmada por vários autores<sup>4</sup>. Além do estado crítico de saúde destas mulheres, freqüentes infecções genitais se somam no desencadeamento do trabalho de parto pré-termo. No HCFMRP-USP, a taxa de prematuridade entre gestantes infectadas, mas assintomáticas, não foi estatisticamente diferente do grupo controle. Por outro lado, em mães com AIDS os percentuais de prematuridade chegaram a 70%.

### **Fatores virais**

Dos três grandes grupos do HIV-1 já descritos (M, N e O), o grupo predominante no Brasil é o M, que é subdividido em pelo menos nove subtipos. Esta grande variedade genética pode explicar porque determinada situação pode constituir fator predisponente para a TV desse vírus em uma região e não ter nenhuma influência em outra<sup>50</sup>. Este também é um dos grandes desafios para a síntese de vacinas e novos fármacos ARV. No Brasil, predomina o subtipo B do grupo M. A taxa de replicação do HIV-1, sua capacidade de induzir a formação de sincício e seu tropismo por macrófagos (utilizam o receptor secundário CCR5), tanto em fetos como recém-nascidos, são variáveis que se associam com percentuais aumentados de TV desse vírus, mas sem exclusividade<sup>51</sup>.

Apesar de alguns dados conflitantes, parece que tanto as taxas de TV do HIV-1 quanto os mecanismos envolvidos nessa transmissão podem ser influenciados pelo elevado padrão de mutação que esse vírus apresenta, sejam mutações espontâneas ou induzidas por medicamentos<sup>52,53</sup>. Estas informações sinalizam para o cuidado necessário com o uso de ARV que induzem mutação viral durante o período gestacional.

### **Fatores pós-natais**

Considera-se que a amamentação natural seja o principal mecanismo de TV do HIV-1 no período pós-natal. Negada inicialmente, a transmissão do HIV-1 pelo aleitamento natural foi convincentemente demonstrada em 1991<sup>9</sup>. Hoje, não há mais dúvidas da presença do vírus neste fluido e nem do seu potencial infectante, responsável por 14% dos casos de TV do HIV-1 em mães cronicamente infectadas, percentual que chega a 29% quando a fase aguda da infecção materna ocorre durante o período de amamentação<sup>54</sup>. Estes dados reforçam a idéia de que o cuidado com a transmissão vertical não se encerra com o parto, mas continua no período puerperal.

Pesquisas desenvolvidas na África indicaram que a presença de lesões erosivas na região aréolo-mamilar e de mastite, com aumento da concentração de sódio e da carga viral no leite, incrementa as taxas de transmissão pós-natal do HIV-1 e constitui fatores adicionais no reforço para se evitar a amamentação natural em mulheres portadoras do HIV-1<sup>55</sup>.

## **Referências**

1. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. World Health Organization. AIDS epidemic update. Geneva; 2004 Dec. (UNAIDS/04.45E).
2. Boletim Epidemiológico-AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2004;1(1):1-46.
3. Duarte G, El Beitune P, Quintana SM. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em gestantes e puérperas. In: Passos MRL, editor. Doenças sexualmente transmissíveis. 5ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005. p. 443-59.
4. US Department of Health and Human Services. Public Health Service Task Force [homepage on the Internet]. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. 2005 [cited 2005 Nov 18]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
5. Fawzi W, Msamanga G, Renjifo B, Spiegelman D, Urassa E, Hashemi L, et al. Predictors of intrauterine

- and intrapartum transmission of HIV-1 among Tanzanian women. *AIDS*. 2001;15(9):1157-65.
6. Mussi-Pinhata MM, Kato CM, Duarte G, Paschoini MC, Bettiol H, Quintana SM. Factors associated with vertical HIV transmission during two different time periods: the impact of zidovudine use on clinical practice at a Brazilian reference centre. *Int J STD AIDS*. 2003;14(12):818-25.
  7. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS*. 1998;12(5):513-20.
  8. D'Ippolito M, Read JS, Korelitz J, Joao EC, Mussi-Pinhata MM, Rocha N. Missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Latin America and the Caribbean: the NICHD International Site Development Initiative (NISDI) Perinatal Study. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2005 Jul 24-27; Rio de Janeiro, Brazil. Geneva: IAS; 2005. p. TuPe5.1P03.
  9. Mofenson LM. Mother-child HIV-1 transmission. Timing and determinants. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24(4):759-84.
  10. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type-1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. 1992;340(8819):585-8.
  11. Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(1):87-95.
  12. Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis*. 2004;189(12):2154-66.
  13. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med*. 1999;341(6):394-402.
  14. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. European Collaborative Study. *AIDS*. 1999;13(11):1377-85.
  15. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, 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(4):539-45.
  16. Pitt J, Brambilla D, Reichelderfer P, Landay A, McIntosh K, Burns D, et al. Maternal immunologic and virologic risk factors for infant human immunodeficiency virus type 1 infection: findings from the Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis*. 1997;175(3):567-75.
  17. Bulterys M, Chao A, Dushimimana A, Habimana P, Nawrocki P, Kurawige JB, et al. Multiple sexual partners and mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS*. 1993;7(12):1639-45.
  18. Landers DV, Duarte G, Crombleholme WR. Human immunodeficiency virus infection in pregnancy. In: Faro S, Soper DE, editors. *Infectious diseases in women*. New York: W.B. Saunders/Harcourt Health Sciences; 2001. p. 485-99.
  19. Anderson V, Carneiro M, Bulterys M, Douglas G, Polliotti B, Slikker W Jr. Prenatal infections: HIV and co-infections in the placenta and therapeutic interventions. *Placenta*. 2001;22 Suppl A:S34-7.
  20. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP, et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):585-9.
  21. Bulterys M, Landesman S, Burns DN, Rubinstein A, Goedert JJ. Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15(1):76-82.
  22. Baldwin GC, Roth MD, Tashkin DP. Acute and chronic effects of cocaine on the immune system and the possible link to AIDS. *J Neuroimmunol*. 1998;83(1-2):133-8.
  23. Karlix JL, Behnke M, Davis-Eyler F, Wobie K, Adams V, Freiburger B, et al. Cocaine suppresses fetal immune system. *Pediatr Res*. 1998;44(1):43-6.
  24. Burns DN, Landesman S, Muenz LR, Nugent RP, Goedert JJ, Minkoff H, et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994;7(7):718-26.
  25. Duarte G, Cosentino LA, Gupta P, Mietzner TA, Landers DV. Aumento da replicação do vírus da imunodeficiência adquirida humana tipo 1 induzida por *Neisseria gonorrhoeae*. *DST J Bras Doenças Sex Transm*. 2003;15(3):5-9.
  26. Landers DV, Duarte G. HIV interactions with other sexually transmitted diseases. In: Mead PM, Hager WD, Faro S, editors. *Protocols for infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2<sup>nd</sup> ed. Malden: Blackwell Science; 2000. p. 298-307.
  27. Husson RN, Lan Y, Kojima E, Venzon D, Mitsuya H, McIntosh K. Vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: autologous neutralizing antibody, viral load and virus phenotype. *J Pediatr*. 1995;126(6):865-71.
  28. Bryson YJ. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. *AIDS*. 1996;10 Suppl 3:S33-42.
  29. Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R, et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 185. *J Infect Dis*. 1999;179(3):567-75.
  30. Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, Saah AJ, Canner JK, Dallabetta GA, et al. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet*. 1997;343(8913):1593-7.
  31. Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, Urassa E, Renjifo B, Mwakagile D, et al. Randomized trial of

- vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23(3):246-54.
32. Shey WI, Brocklehurst P, Sterne JA. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003648.
33. Winchester R, Pitt J, Charurat M, Magder LS, Goring HH, Landay A, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: strong association with certain maternal HLA-B alleles independent of viral load implicates innate immune mechanisms. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(2):659-70.
34. Farquhar C, Rowland-Jones S, Mbori-Ngacha D, Redman M, Lohman B, Slyker J, et al. Human leukocyte antigen (HLA) B\*18 and protection against mother-to-child HIV type 1 transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20(7):692-7.
35. Report of a consensus workshop held in Siena, Italy, January 17-18, 1992. Early diagnosis of HIV infection in infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5(11):1169-78.
36. Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V. Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;82(1):17-23.
37. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):213-8.
38. St Louis ME, Kamenga M, Brown C, Nelson AM, Manzila T, Batter V, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. *JAMA.* 1993;269(22):2853-9.
39. Schwartz DA, Sungkarat S, Shaffer N, Laosakkitiboran J, Supapol W, Charoenpanich P, et al. Placental abnormalities associated with human immunodeficiency virus type 1 infection and perinatal transmission in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis.* 2000;182(6):1652-7.
40. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med.* 1999;341(6):385-93.
41. ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, Udhayakumar V, Newman RD, van Eijk AM, et al. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71(2 Suppl):41-54.
42. Al-Harathi L, Guilbert LJ, Hoxie JA, Landay A. Trophoblasts are productively infected by CD4-independent isolate of HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002;18(1):13-7.
43. Vidricaire G, Imbeault M, Tremblay MJ. Endocytic host cell machinery plays a dominant role in intracellular trafficking of incoming human immunodeficiency virus type 1 in human placental trophoblasts. *J Virol.* 2004;78(21):11904-15.
44. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med.* 1999;340(13):977-87.
45. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000 (replaces number 219, August 1999). *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;73(3):279-81.
46. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40(3):458-65.
47. Ometto L, Zanotto C, Maccabrini A, Caselli D, Truscia D, Giaquinto C, et al. Viral phenotype and host-cell susceptibility to HIV-1 infection as risk factors for mother-to-child HIV-1 transmission. *AIDS.* 1995;9(5):427-34.
48. Rowland-Jones SL, Nixon DF, Aldhous MC, Gotch F, Ariyoshi K, Hallam N, et al. HIV-specific cytotoxic T-cell activity in an HIV-exposed but uninfected infant. *Lancet.* 1993;341(8849):860-1.
49. Misrahi M, Teglas JP, N'go N, Burgard M, Mayaux MJ, Rouzioux C, et al. CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. *French Pediatric HIV Infection Study Group. JAMA.* 1998;279(4):277-80.
50. Yang C, Li M, Newman RD, Shi YP, Ayisi J, van Eijk AM, et al. Genetic diversity of HIV-1 in western Kenya: subtype-specific differences in mother-to-child transmission. *AIDS.* 2003;17(11):1667-74.
51. Salvatori F, Scarlatti G. HIV type 1 chemokine receptor usage in mother-to-child transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2001;17(10):925-35.
52. Bassetti D, Cargnel A. Genotypic resistance tests for the management of the HIV-infected pregnant woman. *Scand J Infect Dis Suppl.* 2003;35 Suppl 106:70-4.
53. Palumbo P, Holland B, Dobbs T, Pau CP, Luo CC, Abrams EJ, et al. Antiretroviral resistance mutations among pregnant human immunodeficiency virus type 1-infected women and their newborns in the United States: vertical transmission and clades. *J Infect Dis.* 2001;184(9):1120-6.
54. Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, Hitimana DG, Vaira D, Bazubagira A, et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type-1 from mother to infant: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med.* 1991;325(9):593-8.
55. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtshayalye L, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 1999;180(1):93-8.