



## EDITORIAL

# The road to eliminate mother-to-child HIV transmission ☆,☆☆



## O caminho para eliminação da transmissão vertical do HIV

Andrew M. Redmond<sup>a,b,\*</sup> e John F. McNamara<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Unidade de Doenças Infecciosas, Royal Brisbane & Women's Hospital, Metro North Hospital and Health Service, Queensland, Austrália*

<sup>b</sup> *Escola de Medicina, University of Queensland, Queensland, Austrália*

O Observatório Mundial da Saúde da Organização Mundial da Saúde estima que 78 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) durante a epidemia e que 39 milhões de homens, mulheres e crianças morreram.<sup>1</sup> Aproximadamente um em 20 adultos na África do Sul atualmente vive com a infecção. O HIV representa um dos problemas de saúde mais sérios do mundo.

A estratégia do setor mundial de saúde da OMS sobre o HIV/Aids identificou quatro orientações estratégicas para orientar a resposta dos países ao HIV para atingir os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio das Nações Unidas de conter a propagação do HIV/Aids. Um elemento essencial de uma orientação estratégica foi a eliminação de novas infecções por HIV em crianças.<sup>2</sup>

É encorajador que o número de novas infecções por HIV em crianças esteja caindo na maior parte do mundo. Em 2011, aproximadamente 330.000 crianças foram infectadas e, apesar de ser uma redução de 43% desde 2003, esse número ainda continua inaceitavelmente alto.<sup>3</sup> Infelizmente, um maior número de infecções na infância foi visto em Angola, Congo, Guiné Equatorial e Guiné-Bissau.

Embora uma pequena parte das infecções na infância resulte de transfusões sanguíneas, abuso sexual ou práticas de injeção não seguras, a maioria ocorre como resultado da transmissão de mãe para filho (TMF).<sup>3,4</sup> A transmissão do HIV de mãe para filho pode ocorrer no útero, no período periparto ou por meio da amamentação.

No fim de 2013<sup>5</sup> 16 milhões de mulheres viviam com HIV e muitas delas estão em idade reprodutiva. São complicadas pela infecção por HIV em todo o mundo 1.600.000 gestações e estima-se que as taxas de transmissão de mãe para filho sejam, na ausência de intervenção terapêutica, tão elevadas quanto 31%.<sup>6</sup> As condições que resultam em inflamação da placenta, a idade na primeira relação sexual e úlcera genital estão associadas a taxas mais elevadas de transmissão de mãe para filho.

Melhorias substanciais nas taxas de transmissão de mãe para filho foram atingidas desde o primeiro caso de transmissão do HIV de mãe para filho ter sido identificado em 1983. Testes de HIV de rotina na gravidez têm sido recomendados desde o fim dos anos 90; ensaios clínicos de antirretrovirais demonstraram dietas seguras e eficazes durante a gravidez e houve destinação direta de financiamento para pesquisar TMF.

O tratamento de mulheres grávidas com terapêutica antirretroviral de combinação (TARc) mostrou ter um drástico impacto sobre a transmissão de mãe para filho.<sup>7</sup> A TARc mostrou reduzir a transmissão de mãe para filhos em quase 20 vezes. Estima-se que entre 2009 e 2011 a TARc durante a gravidez preveniu 409.000 infecções por HIV na infância.<sup>3</sup> Em resposta ao peso da evidência na prevenção da TMF, as Diretrizes Consolidadas sobre o Uso de Medicamentos

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.08.004>

☆ Como citar este artigo: Redmond AM, McNamara JF. The road to eliminate mother-to-child HIV transmission. J Pediatr (Rio J). 2015;91:509–11.

☆☆ Ver artigo de da Rosa et al. nas páginas 523–8.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [meinmuk@gmail.com](mailto:meinmuk@gmail.com) (A.M. Redmond).

Antirretrovirais para Tratamento e Prevenção da Infecção pelo HIV da OMS recomendam que todas as mulheres grávidas e amamentando portadores de HIV devem iniciar a terapia antirretroviral e aquelas que atendem aos critérios de elegibilidade devem continuar ao longo da vida.<sup>8</sup>

Acredita-se que a remoção da TMF pode ser feita por meio de cobertura antirretroviral efetiva, orientação e cuidado médico adequado. Contudo, a cobertura antirretroviral de mulheres grávidas portadoras de HIV continua baixa, com apenas 30% de mulheres grávidas elegíveis que recebem a terapia antirretroviral, em oposição a 54% de todos os adultos elegíveis.<sup>3</sup> A maioria dos neonatos infectados por HIV nasce de mães que não têm conhecimento de sua sorologia para HIV,<sup>4</sup> o que destaca a importância de programas de triagem na gravidez.

Como um país em desenvolvimento, o Brasil carrega um fardo pesado da epidemia do HIV e fez um progresso significativo na contenção da propagação da infecção. O Brasil tem uma prevalência estável do HIV estimada em 1%, com aproximadamente 718.000 pessoas portadoras de HIV. Estima-se que a prevalência da infecção por HIV em determinadas populações no Brasil seja de 5,9% entre usuários de drogas, 10,5% entre homens homossexuais e 4,9% entre mulheres profissionais do sexo.<sup>9</sup>

Em 2012, 8.622 casos de Aids foram relatados em mulheres por meio do sistema de informações de agravos de notificação (Sinan). A exposição nessas mulheres foi determinada como 96,6% para heterossexuais, 2,5% para uso de drogas injetáveis, 0,8% para transmissão de mãe para filho e 0,1% para transfusão. Nos dez anos entre 2003 e 2012, a idade dos pacientes portadores de Aids mudou para indivíduos mais novos com observação de elevadas taxas em pacientes entre 30 e 49 anos. Houve um aumento da tendência na detecção de taxas entre pessoas entre 15-24 anos,<sup>9</sup> o que ampliou a proporção de mulheres portadoras de HIV em idade reprodutiva.

A população brasileira é bem informada com relação à transmissão do HIV e amplas pesquisas mostram que 97% concordam com a indicação de que o uso de preservativo é a melhor forma de evitar a infecção por HIV. Infelizmente, isso não é compatível com a ação esperada; apenas 55% fizeram uso de preservativo com um parceiro ocasional nos 12 meses anteriores, em pessoas entre 15 e 65 anos.<sup>9</sup>

Houve uma queda geral na taxa de detecção de Aids entre crianças abaixo de cinco anos (35,8%) nos dez anos anteriores a 2012. Essa redução não foi uniforme em todo o Brasil, com aumentos nas notificações de Aids em crianças nas regiões Norte e Nordeste.<sup>9</sup>

No Brasil, a transmissão de mãe para filho continua a principal via de aquisição do HIV para crianças abaixo de cinco anos. A identificação do HIV na gravidez apresenta melhorias no Brasil com cobertura de triagem estimada de 80% em um estudo recente em mulheres que fizeram testes de pré-natal,<sup>10</sup> porém estima-se que a triagem do HIV atinge apenas 58,3% dos casos esperados de grávidas com HIV positivo.<sup>9</sup> A prevalência do HIV na gravidez foi de 0,38% no Brasil, com 50,7% dessas mulheres portadoras de HIV entre 20 e 29 anos.

O estudo de da Rosa et al.,<sup>11</sup> nesta edição do *Jornal de Pediatria*, relata uma avaliação retrospectiva de taxas e fatores associados à TMF do HIV-1 em um grande hospital no sul do Brasil em um período de 14 anos entre 1998

e 2011. Os autores extraíram os dados da base de dados do laboratório e do prontuário médico para esse fim e dividiram o tempo em duas seções para comparação. Eles relataram que houve uma mudança na prevalência do subtipo viral C e no tratamento clínico do HIV com o passar do tempo, apesar de os parâmetros exatos dessas mudanças não terem sido relatados.

Durante esse período, houve 353 nascidos vivos de mulheres infectadas por HIV. Houve uma redução na taxa de TMF do HIV de 11,8% para 3,2% nos dois períodos. A diferença foi altamente significativa tanto estatística quanto clinicamente, mudou drasticamente as vidas das crianças protegidas da infecção por HIV. Os autores constataram que as taxas de baixa carga viral materna (< 1.000 cópias/mL), da elevada contagem de células CD4<sup>+</sup> T maternas (> 500 x 10<sup>9</sup> células/mL) e de uso da terapia antirretroviral (TAR) considerada concluída (TAR materna durante a gravidez e no nascimento e profilaxia pós-exposição a zidovudina para o neonato) aumentaram do primeiro para o segundo período. Houve também uma observação de que o manejo do parto mudou durante os dois períodos e o normal de tempos de ruptura de membranas foi de mais de quatro horas no período anterior (79,4%), porém não durante o período posterior (27%). Contudo, não houve mudança significativa na proporção de via de parto vaginal para cesariana durante esse período. É provável que a mudança no manejo do parto reflita a política do departamento nacional de saúde.

A natureza retrospectiva do estudo impede que conclusões sólidas sejam feitas a respeito da causa da queda drástica na TMF. É provável que a queda na TMF observada durante o período avaliado neste estudo deva-se a uma combinação de fatores, porém que seja dominada pelo aumento na proporção de mulheres com baixa carga viral de HIV e que se deve a maiores taxas de mulheres grávidas que recebem TARc. A prevenção da TMF é um dos benefícios do tratamento como prevenção e, conforme a implantação dessa política se torne mais difundida em todo o Brasil e no restante do mundo, podemos esperar prevenção da doença e prevenção da transmissão para crianças de mães infectadas por HIV e para parceiros sexuais de pessoas que vivem com HIV (PVHIV).

Várias intervenções são recomendadas para prevenir a TMF, conforme descrito nas orientações internacionais.<sup>12,13</sup> A maioria dessas intervenções é aplicada no Brasil, com admirável pontualidade, inclusive a identificação da infecção por HIV em grávidas por meio de triagem durante o cuidado pré-natal; acompanhamento de mulheres infectadas por HIV; recomendação e oferecimento da terapêutica antirretroviral de combinação a essas mulheres; triagem e tratamento de outras doenças sexualmente transmissíveis em mulheres em risco; e oferecimento de profilaxia pós-exposição para crianças de mães infectadas por HIV.<sup>9</sup>

A comprovação com relação ao impacto sobre a TMF de ruptura prolongada (> 4 horas) de membranas foi avaliada em uma metanálise em 2001 pelo Grupo Internacional para Pessoas Infectadas por HIV por Transmissão Perinatal.<sup>14</sup> Ela identificou um aumento no risco de TMF de 2% para cada hora de ruptura da membrana. Em contrapartida, um estudo menor e mais recente com 707 mulheres que receberam cuidado pré-natal incluindo TAR em um único centro em Miami, Cotter et al. não constataram caso de transmissão perinatal em mulheres com carga viral plasmática de

< 1.000 cópias/mL com ruptura de membrana de até 25 horas.<sup>15</sup> Nessa coorte, apenas carga viral > 10.000 cópias/mL foi um fator de risco independente para TMF. Então por que existe uma diferença aqui? Aparentemente é a TARc. Os estudos incluídos na metanálise foram predominantemente conduzidos antes do oferecimento da TARc, apesar de os pacientes no estudo em Miami terem recebido TARc. Apesar de da Rosa et al.<sup>11</sup> terem constatado que a ruptura prolongada de membranas foi um fator de risco para transmissão, um fator provavelmente será muito menos potente do que a viremia de HIV não controlada. Para mulheres que não atingiram a supressão virológica no momento do parto, é provável que ainda seja indicada cesárea eletiva ou, na impossibilidade dessa, evitar a ruptura prolongada de membranas.

Apesar da queda na TMF observada neste estudo e em qualquer outro, a taxa ainda é muito alta. Precisamos trabalhar para reduzir a taxa de transmissão a zero. Algumas das estratégias necessárias para tanto são conhecidas, conforme descritas acima, e exigem implantação e apoio sólidos. Algumas, como acompanhamento de pessoas que fazem uso de drogas injetáveis, são mais desafiadores. É incentivador ver os esforços e os recursos para esse grupo serem priorizados no Brasil.<sup>9</sup> Mulheres infectadas por HIV diagnosticadas durante a gravidez são um importante grupo para focarmos, pois há menos tempo entre o início do tratamento e o parto para atingir supressão virológica a fim de prevenir a TMF. Além disso, a adesão ao tratamento é uma importante questão no tratamento do HIV para todos, porém, conforme identificado em uma análise recente, menos de três quartos das grávidas apresenta adesão ideal ao tratamento.<sup>16</sup> Independentemente de isso refletir incerteza sobre a segurança dos medicamentos para o feto ou a falta de tratamento, essa também representa uma importante área a ser priorizada para conter a transmissão do HIV.

Os achados deste estudo, juntamente com a liberação precoce dos resultados do estudo Start que mostrando o claro benefício à saúde das pessoas proveniente do tratamento precoce,<sup>17</sup> nos mostram que, em vez de mais pesquisas, é o momento de implantar o que já sabemos para atingir a meta de uma geração livre do HIV.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- World Health Organization (WHO). World Health Organization Global Health Observatory; 2015. Disponível em: <http://who.int/gho/hiv/en/> [citado em 30 de abril de 2015].
- World Health Organization (WHO). Global health strategy of HIV/AIDS 2011–2015. Genebra: WHO; 2011.
- Joint United Nations Programme on HIV/Aids (Unaids). Unaid report on the global Aids epidemic 2012. Genebra: Unaid; 2012.
- Prendergast A, Tudor-Williams G, Jeena P, Burchett S, Goulder P. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. *Lancet*. 2007;370:68–80.
- World Health Organization (WHO). Global update on the health sector response to HIV. Genebra: WHO; 2014.
- Temmerman M, Nyong'o AO, Bwayo J, Franssen K, Coppens M, Piot P. Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:700–5.
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:484–94.
- World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations of a public health approach. Genebra: WHO; 2013.
- Joint United Nations Programme on HIV/Aids (Unaids). Global AIDS response progress reporting 2014: construction of core indicators for monitoring the 2011 UN political declaration on HIV/Aids. Genebra: Unaid; 2014.
- Domingues RM, Szwarcwald CL, Souza PR Jr, Leal MdC. Prenatal testing and prevalence of HIV infection during pregnancy: data from the Birth in Brazil study, a national hospital-based study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:100.
- da Rosa MC, Lobato RC, Gonçalves CV, da Silva NM, Barral MF, de Martinez AM, et al. Evaluation of factors associated with vertical transmission of HIV-1. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:523–8.
- Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, Harding K, et al. British HIV association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. *HIV Med*. 2012;13:87–157.
- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States; 2015. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> [citado em 7 de julho de 2015].
- 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;173:585–9.
- Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:482.e1–5.
- Nacheva JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;26:2039–52.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Niaid); 2015. Disponível em: <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2015/Pages/START.aspx#> [citado em 28 de maio de 2015].