



Protocolo de prevenção da transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana (VIH)*

Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Resumo

O Protocolo de Prevenção da Transmissão Vertical do vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), aprovado pela Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria em Dezembro de 2006, descreve as medidas preventivas gerais para minimizar o risco de transmissão vertical do VIH e as medidas terapêuticas específicas nos vários cenários possíveis, que vão desde o desejável cumprimento do Protocolo do Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study (PACTGO76) até ao diagnóstico tardio pós-natal. Referem-se, por fim, os procedimentos analíticos e terapêuticos necessários assim como o acompanhamento das crianças filhas de mãe VIH positiva.

Palavras-chave: transmissão vertical VIH, prevenção da transmissão mãe-filho do VIH, terapêutica antirretroviral.

Acta Pediatr Port 2008;39(2):79-83

Protocol for prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus (HIV)

Abstract

The Protocol for Prevention of Vertical Transmission of HIV, approved by the Neonatology Branch of the Portuguese Society of Paediatrics in December 2006, describes the general preventive strategies to minimize the risk of vertical transmission of HIV and the specific therapeutic measures in the different possible settings which cover the whole spectrum: from cases following the Protocol of the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study (PACTGO76) to cases of late post-natal diagnosis. It finally summarizes the analytical, therapeutic and follow-up procedures that should be recommended for managing children born from HIV positive mothers.

Key-words: vertical transmission of HIV, prevention of mother-to-child transmission of HIV, antiretroviral agents.

Acta Pediatr Port 2008;39(2):79-83

Introdução

A infecção VIH na criança, no nosso país, é adquirida quase exclusivamente por transmissão vertical, pelo que é possível reduzir eficazmente o número de crianças infectadas.

Até Junho de 2005, a Comissão de Vigilância Epidemiológica de Doenças Transmissíveis (CVEDT) recebeu notificação de 27.013 casos de infecção VIH, dos quais 12.355 (45,7%) correspondiam a portadores assintomáticos; destes, 25,7% eram mulheres em idade fértil. Verificaram ainda que, a transmissão heterossexual se tem vindo a tornar predominante, sendo responsável por 57% das novas infecções em 2004.

Os dados do Grupo de Trabalho sobre a Infecção VIH na Criança (GTIVHC), envolvendo 43 maternidades num total de 85135 partos mostraram, no ano de 2004, uma prevalência de grávidas infectadas de 3,6 em cada 1000 e uma taxa de transmissão vertical de 3,6%. Desde 2005 foi atingido o objectivo de reduzir a taxa de transmissão para valores inferiores a 2%.

Globalmente estima-se que em cerca de 23% dos casos de infecção neonatal a transmissão é intrauterina, em cerca de 65% dos casos a infecção é adquirida no período periparto e em cerca de 12% é transmitida pelo leite materno. A taxa de transmissão global sem anti-retrovirais (ART) é de 20-30%, mas atinge os 63% em grávidas com carga viral superior a 100.000 cópias/ml.

O estudo do Paediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTGO76) demonstrou a redução das taxas de transmissão

* Publicado em "Protocolos de Diagnóstico e Terapêutica em Infecçologia Perinatal"; Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria; Março de 2007

Recebido: 21.04.2008

Aceite: 26.05.2008

Correspondência:

Ana Margarida Alexandrino
Serviço de Neonatologia da Maternidade Júlio Dinis
Largo da Maternidade
4050-371 Porto
neo@mjd.min-saude.pt

de 24% para 8% com o uso de zidovudina (ZDV) no pré-parto, intraparto e no recém-nascido. A terapêutica anti-retrovírica altamente eficaz (HAART) quando associada à cesariana electiva e à exclusão total do aleitamento materno fez baixar as taxas de transmissão para valores inferiores a 2%.

É este o objectivo que deveremos manter, tentando reduzir o número de crianças infectadas para o mínimo valor possível. Nos últimos anos foram analisadas caso a caso todas as situações de transmissão mãe-filho registadas no estudo do GTVIHC e verificou-se que a sua ocorrência estava associada maioritariamente à associação de diversos factores de risco, tais como: desconhecimento do estado de infecção da mãe e consequente ausência de profilaxia na gestação e diagnóstico no parto ou no pós-parto, seroconversão durante a gravidez, outras infecções associadas. Estes recém-nascidos tinham efectuado zidovudina durante as 6 semanas, de acordo com o protocolo PACTG 076, o que não foi suficiente para evitar que ficassem infectados.

Na reunião da GTVIHC, em Setembro de 2005, foi discutido o uso de novos esquemas terapêuticos de profilaxia em determinadas circunstâncias de maior risco de transmissão, de acordo com as recomendações da British HIV Association, da GESIDA (Grupo Espanhol para o Estudo da Sida) e da Public Health Service Task Force, USA. Enquanto os Ingleses propõem a associação da nevirapina (cuja eficácia está comprovada) à zidovudina, nas situações descontroladas com riscos acrescidos, na grávida e no filho, a GESIDA associa apenas a lamivudina na mãe e no filho, reservando a nevirapina para situações com múltiplos factores de risco associados. Por outro lado enquanto a GESIDA mantém os protocolos com duração de 6 semanas no recém-nascido, os ingleses optam por esquemas de 4 semanas. Neste ponto não houve consenso na reunião de Setembro de 2005, ficando a discussão em aberto conjuntamente com a Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA e representantes da Obstetrícia e da Infecçiology. Entretanto, no estado actual do conhecimento, continua a não haver estudos comparativos e conclusivos para uma fundamentação científica das várias opções.

Na Maternidade Júlio Dinis, a taxa de transmissão vertical nos filhos de mãe VIH⁺, entre 2000 e 2004, foi de 8%, precisamente devido a casos em que o protocolo não foi cumprido (situações de risco psicossocial grave). Numa reunião conjunta multidisciplinar da Neonatologia e da Obstetrícia da Maternidade Júlio Dinis, da Infecçiology do Hospital Joaquim Urbano e da Pediatria do Hospital Maria Pia, em que o assunto foi debatido, foram feitas opções e foi aprovado o protocolo que passamos a descrever e que está em vigor na Maternidade Júlio Dinis desde Janeiro de 2006.

Este protocolo foi agora revisto em Janeiro de 2008, após a publicação das “Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA”, da Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA, de Outubro 2007.

Os fundamentos das opções tomadas neste protocolo, no que diz respeito à terapêutica tripla (assunto em que a controvérsia se mantém), são os seguintes:

- a) No período periparto ocorre com frequência uma transfusão maternofetal de 3 a 5ml de sangue. Apesar de não existirem estudos aleatorizados comparativos com esquemas de antirretrovirais combinados em recém-nascidos, parece lógico considerar-se apropriado um esquema semelhante ao da pós-exposição nosocomial, em que o inóculo é supostamente muito menor, e em que se utilizam três antirretrovirais.
- b) Por outro lado o componente de 6 semanas de zidovudina pós-natal continua a ser o recomendado para todos os recém-nascidos filhos de mãe VIH⁺, não havendo estudos aleatorizados a apoiar esquemas mais curtos.
- c) Acresce a estes factos, a evidência citada em várias recomendações, de que a administração à mãe e ao filho, da associação zidovudina e lamivudina, combinadas com a nevirapina, parece reduzir o risco de indução de resistências à nevirapina.
- d) É importante não esquecer que em qualquer esquema a nevirapina deve ser suspensa duas semanas antes dos outros antirretrovirais, dada a sua longa semi-vida, para evitar a monoterapia funcional e que aumentaria o risco de indução de resistências à nevirapina.
- e) Segundo as recomendações, incluindo as “Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/sida”, da Coordenação Nacional para a Infecção VIH/sida, de Outubro 2007, não devemos esquecer o seguinte: “na opção de associar outros fármacos antirretrovirais, decisão inferida das recomendações de profilaxia pós-exposição nosocomial ao vírus, as razões subjacentes a esta atitude deverão ser explicadas à mãe/família da criança, abordando os potenciais benefícios e riscos e a inexistência de dados sobre a eficácia e segurança desta opção terapêutica no contexto de prevenção da transmissão materna do VIH”.

Medidas preventivas gerais

- 1 - A primeira medida de prevenção de transmissão vertical (e que consta da Circular Normativa n° 2/DSMIA de 1998) é proceder ao rastreio universal das mulheres em idade fértil, como parte integrante dos cuidados pré-concepcionais. Esta medida orienta ainda para o rastreio de contactos e familiares assim como para a disponibilização de informação e medidas que devem ser aconselhadas.
- 2 - Segundo a circular normativa da DGS 01/DSMIA de 4 de Fevereiro de 2004, devem ser efectuadas duas serologias durante a gravidez: até às 14 semanas de gestação e às 32 semanas.
 - Se durante a gravidez esta orientação não foi cumprida, deve fazer-se o teste rápido à grávida em trabalho de parto.
 - Deve ser estimulada a participação do pai no aconselhamento e realização simultânea do teste.
- 3 - As grávidas seropositivas devem ser orientadas para consulta de Alto Risco Obstétrico de Hospital de Apoio Peri-

natal Diferenciado onde a intervenção será multidisciplinar: Obstetrícia, Pediatria, Infecçiology, Assistência Social e Psicologia.

- 4 - É importante que a grávida inicie os antirretrovirais (ART) incluindo ZDV o mais cedo possível (14 semanas) e que a serologia do 3º trimestre seja conhecida em tempo útil no caso de seroconversão durante a gravidez, ou seja, de forma que a grávida possa iniciar terapêutica antes das 34 semanas.
- 5 - Evitar manobras invasivas, como colheita de sangue fetal ou aplicação de eléctrodos no escalpe fetal.
- 6 - Evitar rotura artificial das membranas.
- 7 - Evitar a episiotomia.
- 8 - O parto, idealmente, deve ser por cesariana antes do início do trabalho de parto e da rotura de membranas (cesariana electiva). Nas situações de trabalho de parto iniciado e/ou rotura de membranas ou parto por outro motivo obstétrico a cesariana será a via de eleição. Excepcionalmente o parto vaginal pode ser opção sempre que seja previsível um parto não traumático e rápido.
- 9 - A clampagem do cordão umbilical deverá ser precoce, para minimizar a passagem de sangue materno para a circulação fetal.
- 10 - Deve ser dado banho ao recém-nascido, em água corrente, antes da administração da Vitamina K.
- 11 - O recém-nascido não deve receber aleitamento materno.

Medidas específicas

A - Situação controlada

– Na gravidez (mãe):

Antirretrovirais, incluindo ZDV oral (600mg/dia), desde as 14-34 semanas de gestação até final da gravidez.

– Intraparto (mãe):

ZDV endovenoso, dose inicial 2 mg/Kg em 1 hora, seguida por infusão contínua de 1 mg/Kg/hora até à laqueação do cordão umbilical (e que no caso de cesariana electiva deve perfazer um total de 4 horas de ZDV).

– Pós parto (filho):

No RN ≥ 35 semanas “saudável” – ZDV oral, 2 mg/Kg/dose 6/6 horas durante 6 semanas, com início às 8-12 horas de vida.

No prétermo ≥ 30 semanas e < 35 semanas – ZDV oral, 2mg/Kg/dose 12/12 horas aumentando para 8/8h às 2 semanas de vida.

No prétermo < 30 semanas – ZDV oral, 2mg/Kg/dose 12/12 horas aumentando para 8/8h às 4 semanas de vida.

No RN doente – ZDV endovenoso, 1,5 mg/Kg/dose 6/6h no RN de termo e de 8/8h no RN prematuro.

B - Situações de elevado risco de transmissão

B.1 - Mãe em trabalho de parto e/ou com rotura de membranas ou parto por outro motivo obstétrico mas sem terapêutica prévia ou com ART < 4 semanas ou com carga viral previsível > 10.000 ou CD4 em declínio (< 200) no 2º ou 3º trimestres:

– Actuação intraparto:

Protocolo ZDV endovenoso associado a nevirapina oral 200mg no início do trabalho de parto.

B.2 - Mãe que cumpriu o protocolo de ZDV mas com outros factores de risco: parto pré-termo < 36 semanas, rotura de membranas > 4 horas, amnionite, descolamento de placenta. Nestas situações, ponderar caso a caso, sobretudo se os factores forem cumulativos. Actuação dependente dos CD4:

– Actuação intraparto se CD4 < 250 ou desconhecido:

Protocolo ZDV endovenoso associado a nevirapina oral 200mg no início do trabalho de parto.

– Actuação intraparto se CD4 > 250 :

Protocolo ZDV endovenoso associado a lamivudina oral 150 mg na admissão.

– Actuação no recém-nascido (terapêutica tripla)

a) Se mãe recebeu nevirapina no parto:

Protocolo ZDV + lamivudina 2 mg/Kg 12/12 horas 6 semanas + nevirapina 2 mg/Kg oral às 48-72 h de vida (1 dose)

b) Se mãe não recebeu nevirapina no parto:

Protocolo ZDV + lamivudina 2mg/Kg 12/12 horas 6 semanas + nevirapina 2 mg/Kg oral, 1ª dose nas 1ª 12 horas e 2ª dose às 48-72 h de vida.

c) Se aos factores referidos em B.1 estão associados vários factores de B.2 (incluindo parto traumático) ponderar:

Manter nevirapina 4 mg/Kg/dose toma única diária a partir do 5º - 7º dia de vida, até às quatro semanas de vida. Dar alta com os três fármacos.

C - Mãe em trabalho de parto e/ou com rotura de membranas ou parto por outro motivo obstétrico mas em qualquer outra situação que não caiba nas situações de risco referidas em B.

– Actuação idêntica à de A, isto é, à da situação normal e controlada (protocolo ZDV).

D – Diagnóstico pós-parto de infecção VIH materna.

– Terapêutica tripla ao recém-nascido

- ZDV (zidovudina) 2 mg/Kg 6/6 horas 6 semanas
- 3TC (lamivudina) 2 mg/Kg 12/12 horas 6 semanas
- NVP (nevirapina) 2 mg/Kg oral, 1ª dose nas 1ª 12 horas e 2ª dose às 48-72 h de vida; depois 4 mg/Kg/dose única

diária a partir do 5^o-7^o dia de vida, até às quatro semanas de vida.

Na opção de terapêutica tripla, é importante relembrar que segundo as recomendações, incluindo as “Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA”, da Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA, de Outubro 2007, não devemos esquecer o seguinte: “na opção de associar outros fármacos antirretrovíricos, decisão inferida das recomendações de profilaxia pós-exposição nosocomial ao vírus, as razões subjacentes a esta atitude deverão ser explicadas à mãe/família da criança, abordando os potenciais benefícios e riscos e a inexistência de dados sobre a eficácia e segurança desta opção terapêutica no contexto de prevenção da transmissão materna do VIH”.

Outros procedimentos e acompanhamento

1 - Nascimento:

- Hemograma e função hepática (nas primeiras 48 horas) e,
- de acordo com a infecção da mãe: PCR ADN VIH 1 ou 2 no sangue do RN (aproximadamente 2,5 ml de sangue em tubo de hemograma com EDTA) e no sangue da mãe (10 ml em EDTA).

2 - 6 semanas:

- Suspende a zidovudina e outros anti-retrovirais desde que PCR ADN negativa.
- Inicia cotrimoxazol na dose de 750 mg sulfametaxazol/m2/dia em duas tomas diárias, em 3 dias consecutivos da semana.
- O cotrimoxazol só é suspenso quando há três PCR negativas, duas depois do 1 mês e uma a partir dos 4 meses.

3 - 8 semanas:

- PCR ADN VIH 1 ou 2.
- Deve haver um intervalo livre de pelo menos duas semanas entre a suspensão dos anti-retrovirais e a repetição da PCR ADN.
- Hemograma, função hepática e estudo de subpopulações linfocitárias (1 ml em EDTA).

4 - 4 meses:

- PCR ADN VIH 1 ou 2, hemograma e função hepática.
- Estudo das subpopulações linfocitárias, se não tiver sido feita às 8 semanas.

5 - **6 meses:** PCR ADN VIH 1 ou 2, hemograma e função hepática.

6 - **12 meses:** Serologia VIH 1 ou VIH 2 e doseamento de imunoglobulinas.

7 - **18 meses:** Repetir serologia.

Em qualquer momento em que os resultados sejam positivos, a criança deve ser referenciada a uma consulta específica de acompanhamento de crianças infectadas pelo VIH.

A criança tem 99% de hipóteses de não estar infectada com o VIH se:

- a) três PCR negativas (testes virológicos), o último com idade igual ou superior a 4 meses ou
- b) duas ou mais serologias VIH negativas em idade superior ou igual a 6 meses, com pelo menos um mês de intervalo, em criança sem evidência clínica de infecção

Exclusão definitiva da infecção VIH

O diagnóstico de negatividade VIH só é definitivo com o teste dos anticorpos VIH negativo aos 18 meses, na ausência de hipogamaglobulinemia, numa criança sem sinais clínicos.

Outras considerações

A vacina BCG não deve ser administrada às crianças infectadas, dado o risco de BCGite disseminada, pelo que se recomenda que a administração da BCG seja adiada até que a infecção seja considerada muito pouco provável. Propõe-se que seja administrada após dois resultados negativos de PCR ADN, desde que uma delas seja após os 4 meses de idade.

Todas as crianças submetidas a ART *in utero* e nas primeiras semanas de vida, e que não fiquem infectadas, devem ser acompanhadas cuidadosamente para monitorizar possíveis efeitos a longo prazo da exposição. Em qualquer criança com sinais ou sintomas graves de etiologia desconhecida, nomeadamente neurológicos, deve ser efectuado o doseamento do lactato sérico. Se este estiver elevado e se ainda estiver em curso tratamento com anti-retrovirais, deve ser ponderada, juntamente com perito em infecção pediátrica VIH, a suspensão da profilaxia.

Grupo de Trabalho:

Ana Margarida Alexandrino (Serviço de Neonatologia da Maternidade Júlio Dinis, Porto)

Maria Augusta Areias (Serviço de Neonatologia da Maternidade Júlio Dinis, Porto)

Maria João Carinhas (Serviço de Obstetrícia da Maternidade Júlio Dinis, Porto)

Laura Marques (Serviço de Pediatria do Hospital Maria Pia, Porto)

Ana Horta (Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Joaquim Urbano, Porto)

Olga Vasconcelos (Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Joaquim Urbano, Porto)

Rui Sarmento e Castro (Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Joaquim Urbano, Porto)

Protocolo elaborado em Novembro de 2005 na Maternidade Júlio Dinis.

Aprovado pela Secção de Neonatologia da SPP em 28 Dezembro de 2006.

Chancela da Direcção da Secção de Neonatologia da SPP em 18 Abril de 2008.

Referências

1. British HIV Association and Children's HIV Association (BHIVA and CHIVA) guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. (<http://www.bhiva.org>).
2. Public Health Service Task Force. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. November, 2007 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
3. Circular normativa da Direcção Geral de Saúde nº01/DSMIA de 04/02/04.
4. Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA, da Coordenação Nacional para a Infecção VIH/ SIDA, de Outubro 2007.
5. Chakraborty Rana, Sharland Mike. Paediatric HIV Management, PHILS-NET Perinatal Guidelines 2004.
6. Recomendações de GESIDA-SEIMC, AEP, PNS e SEGO, Junho 2001.
7. Eduarda Reis, José Gonçalo Marques e Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança (GTIVHC). Recomendações elaboradas pelo Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança, 2005.
8. Laura Marques e Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança (GTIVHC). Profilaxia de Infecções em Crianças Infectadas pelo VIH. Recomendações do Grupo de Trabalho sobre Infecção VIH na Criança, 2005.