

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO DO VIH NA
GRAVIDEZ E PERÍODO PÓS-PARTO*

João Pedro Rodrigues Martins

Dissertação para obtenção de Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de: Professora Doutora Isabel Maria
Júlio da Silva

2022



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

*PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO DO VIH NA
GRAVIDEZ E PERÍODO PÓS-PARTO*

João Pedro Rodrigues Martins

Dissertação para obtenção de Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de: Professora Doutora Isabel Maria
Júlio da Silva

2022

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO DO VIH NA GRAVIDEZ E PERÍODO PÓS-PARTO

Declaração de autoria de trabalho:

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(João Pedro Rodrigues Martins)

©A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor

Agradecimentos

Quem me conhece sabe que não sou uma pessoa que gosta de expressar os seus sentimentos, mas nas raras ocasiões em que o faço, é porque algo de verdadeiramente especial ocorreu. Hoje é uma dessas ocasiões!

Quero dar um agradecimento especial ao meu pai e à minha mãe, por terem sido incansáveis ao longo destes anos e sempre me terem apoiado emocionalmente e proporcionado todas as condições para que tornassem a realização deste curso possível.

Aos meus amigos, que nunca deixaram de acreditar em mim, mesmo quando eu tive as minhas dúvidas existenciais. Vocês são a minha segunda família e sem vocês não seria a pessoa que me tornei!

Não podia deixar de agradecer à professora Isabel Júlio, por ter sido incansável ao longo destes anos e por se ter demonstrado sempre disponível para ajudar na elaboração deste documento e ao longo do meu percurso.

Aos meus colegas e a todos os restantes que conheci ao longo do meu percurso académico, o meu agradecimento pelas experiências e partilhas. A minha jornada não estaria completa sem todos vocês!

Quero também agradecer a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Algarve e em particular à Dr.^a M^a Cristina Soares, pela sua orientação durante o estágio de farmácia hospitalar.

Por fim, deixo também o meu agradecimento especial a toda a equipa da Farmácia da Penha e à sua Diretora Técnica, a Dr.^a Susana Sarraguça, pela sua humanidade, orientação durante o estágio de farmácia comunitária e claro, à sua dedicação à profissão farmacêutica.

Resumo

A problemática da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) continua a ser relevante no tempo presente. Apesar dos esforços desenvolvidos ao nível da prevenção da doença com medidas como os programas de trocas de agulhas e seringas e os métodos contraceptivos, a investigação desenvolvida na área da profilaxia da transmissão da infecção para os filhos durante a gravidez é ainda limitada. Os esforços realizados ao longo dos anos, no desenvolvimento da terapêutica antirretroviral (TAR) têm permitido uma melhor qualidade de vida das pessoas portadoras desta infecção. No entanto, devido às especificidades do período da gestação, considera-se importante que as mulheres grávidas tenham um acompanhamento especializado e diferenciado. Assim sendo, é crucial o seguimento da carga viral das mulheres grávidas, de forma a monitorizar a efetividade da sua terapêutica e a minimizar a transmissão para os filhos durante a gestação. Atualmente, uma boa gestão da terapêutica, durante a gravidez e no período pós-parto faz com que a transmissão para os filhos seja praticamente ínfima.

O período pós-parto constitui também um momento em que a infecção por VIH pode ser transmitida para os filhos e, por isso, o acompanhamento médico e os cuidados com a terapêutica não devem ser descurados. Esta realidade nem sempre é possível devido a fatores como a região geográfica em que vivem as famílias ou o estigma social.

A monitorização dos recém-nascidos e das crianças ao longo dos primeiros anos de vida é de supra importância, permitindo confirmar a sua serologia para o VIH. Quando a infecção não consegue ser evitada, é conveniente que a terapêutica instituída nas crianças seja prescrita por especialistas com experiência na área. A monitorização das crianças deve ser ajustada à sua idade, uma vez que alguns dos seus valores analíticos diferem dos valores de referência para adultos.

Palavras-chave: VIH; SIDA; gravidez; TAR; parto; amamentação

Abstract

The issue of human immunodeficiency virus (HIV) infection remains relevant at the present time. Despite the efforts made in terms of disease prevention with measures such as needle and syringe Exchange programs and contraceptive methods, research in the area of prophylaxis of transmission of the infection to children during pregnancy is still limited. The efforts made over the years in the development of antiretroviral therapy (ART) have allowed a better quality of life for people with this infection. However, due to the specifics of the gestation period, it is considered important that pregnant women have specialized and differentiated follow-up. Therefore, it is crucial to monitor the viral load of pregnant women, in order to monitor the effectiveness of their therapy and minimize transmission to their children during pregnancy. Currently, good management of therapy, during pregnancy and in the postpartum period, means that transmission to children is practically negligible.

The postpartum period is also a time when HIV infection can be transmitted to children and, therefore, medical follow-up and care with therapy should not be neglected. This reality is not always possible due to factors such as the geographical region in which the families live or social stigma.

Monitoring of new-borns and children throughout the first years of life is of paramount importance, allowing the confirmation of their HIV serology. When the infection cannot be avoided, it is advisable that the therapy instituted in children be prescribed by specialists with experience in the field. The monitoring of children must be adjusted to their age, as some of their analytical values differ from the reference values for adults.

Keywords: HIV; AIDS; pregnancy; ART; childbirth; breast-feeding

Índice geral

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Índice de tabelas	viii
Índice de figuras	ix
Lista de acrónimos e abreviaturas	x
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	4
3. Etiologia e patogénese do VIH.....	5
3.1. Fatores de risco	7
3.1.1. Transmissão sexual	8
3.1.2. Transmissão sanguínea.....	8
3.1.3. Transmissão vertical.....	9
3.2. Processo de infeção na gravidez	10
3.2.1. A infeção da mulher no período pré-concepcional	10
3.2.2. A infeção da mulher durante a gravidez.....	11
3.2.3. A infeção mãe-filho.....	11
3.3. Epidemiologia da infeção por VIH na gravidez	12
4. Profilaxia da transmissão na gravidez	15
4.1. Nucleósidos inibidores da transcriptase reversa	16
4.1.1. Zidovudina	17
4.1.2. Didanosina.....	17
4.1.3. Estavudina	17
4.1.4. Lamivudina	18
4.1.5. Abacavir	18
4.1.6. Tenofovir.....	18
4.1.7. Emtricitabina	19
4.2. Não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa	19
4.2.1. Nevirapina	19
4.2.2. Efavirenz	20
4.2.3. Doravirina	20
4.2.4. Etravirina.....	20

4.2.5. Rilpivirina	21
4.3. Inibidores da protease	21
4.3.1. Saquinavir	21
4.3.2. Indinavir	22
4.3.3. Ritonavir.....	22
4.3.4. Nelfinavir	22
4.3.5. Lopinavir	23
4.3.6. Atazanavir	23
4.3.7. Fosamprenavir.....	23
4.3.8. Tipranavir.....	24
4.3.9. Darunavir.....	24
4.4. Inibidores da integrase	24
4.4.1. Raltegravir.....	25
4.4.2. Elvitegravir.....	25
4.4.3. Dolutegravir	26
4.4.4. Bictegravir.....	26
4.5. Inibidores da fusão.....	26
4.5.1. Enfuvirtida.....	26
4.5.2. Maraviroc	27
4.6. Terapêutica combinada	27
5. Profilaxia da transmissão no momento do parto	32
6. Profilaxia da transmissão na amamentação	35
7. Monitorização da patologia e da terapêutica	38
7.1. Período pré-concepcional	40
7.2. Período pré-parto	40
7.3. Período do parto.....	42
7.4. Período pós-parto.....	43
7.4.1. Mulher.....	43
7.4.2. Recém-nascido/bebé	44
8. Impacto da COVID-19 na mulher grávida com VIH e nos seus filhos.....	48
9. Conclusão	50
10. Referências bibliográficas	52
11. Anexos.....	66

Anexo 1 – Exemplo de um folheto informativo sobre a transmissão vertical do VIH e a importância do planeamento familiar (frente e verso) 66

Índice de tabelas

Tabela 4.1. - Regimes de TAR aconselhados para mulheres com VIH-1 que iniciam pela primeira vez a TAR durante a gravidez, tendo por base os princípios ativos contidos em associações, mencionados no FNM.....	29
Tabela 7.1. – Valores de referência relativos às células CD4 ⁺ para as diversas faixas etárias após o nascimento.....	47

Índice de figuras

Figura 3.1. – Processo de infecção pelo VIH-1 em células T CD4 ⁺	7
Figura 3.2. – Prevalência da infecção do VIH no mundo em adultos dos 15 aos 49 anos de idade.....	14
Figura 4.1. – Representação do ciclo de infecção celular do VIH-1, com as classes terapêuticas usadas na TAR combinada (representadas a azul) e os respetivos locais de atuação.....	16

Lista de acrónimos e abreviaturas

3TC – Lamivudina

ABC - Abacavir

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

APR - *Antiretroviral Pregnancy Registry*

ARN – Ácido ribonucleico

ATV – Atazanavir

BIC – Bictegravir

BHIVA – *British HIV Association*

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

CMH – Complexo *major* de histocompatibilidade

COBI – Cobicistat

COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*

CYP450 – Citocromo P450

d4T - Estavudina

ddl - Didanosina

DGS – Direção Geral de Saúde

DOR – Doravirina

DRV – Darunavir

DTG – Dolutegravir

EACS - *European AIDS Clinical Society*

EPPI CC - *European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort Collaboration*

ETR - Etravirina

EFV – Efavirenz

ELISA - *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

EUA – Estados Unidos da América

EV - Endovenosa

EVG – Elvitegravir

FDA – *Food and Drug Administration*

FNM – Formulário Nacional de Medicamentos

FPV - Fosamprenavir

FTC – Emtricitabina

IDV - Indinavir
IF – Inibidores da fusão
IgG – Imunoglobulina G
IgM – Imunoglobulina M
II – Inibidores da integrase
INSA - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P.
IP – Inibidores da protease
IST – Infecção Sexualmente Transmissível
LDL - *Low-density Lipoproteins*
LPV – Lopinavir
MVC - Maraviroc
nef - negative regulatory factor
NFV - Nelfinavir
NITR – Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa
NNITR – Não-Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa
NVP – Nevirapina
OMS – Organização Mundial de Saúde
PCR - *Polymerase Chain Reaction*
PNVIHSIDA - Programa Nacional para a infeção por VIH/SIDA
PrEP – Profilaxia Pré-Exposição
RAL - Raltegravir
rev - regulator of expression of virion proteins
RPV – Rilpivirina
RTV – Ritonavir
SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SQV – Saquinavir
T20 – Enfuvirtida
TAF – Tenofovir Alafenamida
TAR – Terapêutica Antirretroviral
tat - transactivator of transcription
TDF – Tenofovir Disoproxil Fumarato
TFV - Tenofovir
Th – (Células) T Helper

TPV - Tipranavir

UE/AEE - União Europeia/Área Económica Europeia

US DHHS - *United States Department of Health and Human Services*

vif - *virion infectivity factor*

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VIScpz – Vírus da Imunodeficiência Símia que afeta chimpanzés

VISsmm – Vírus da Imunodeficiência Símia que afeta *sooty mangabeys*

vpr - *viral protein R*

vpu – *viral protein U*

ZDV - Zidovudina

1. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (VIH), pertencente à família dos retrovírus e ao género lentivírus, é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (1,2). Em 1981, a SIDA foi inicialmente associada à comunidade homossexual nos Estados Unidos da América (EUA), pois os primeiros casos reportados foram em homens que tinham sexo com homens (1,2). No entanto, em 1983, ano em que o VIH viria a ser isolado, surgiram os primeiros registos de transmissão entre parceiros heterossexuais (1). Neste período começou a perceber-se que a transmissão da doença, conhecida à data como SIDA, poderia também ocorrer por contacto com sangue infetado através de transfusões sanguíneas ou trocas de seringas entre a comunidade de utilizadores de drogas injetáveis (1). Prova disso, foi o aumento do número de infeções na comunidade, associadas às transfusões sanguíneas realizadas entre 1981 e 1984 nos EUA (1). Por outro lado, veio a conhecer-se que a transmissão do VIH poderia também ocorrer por via vertical, quando Elizabeth Glaser, infetada via transfusão sanguínea, transmitira a infeção por VIH à sua filha Ariel (1). Desde então, muitos avanços têm ocorrido, tanto ao nível da compreensão do mecanismo de infeção viral, como do desenvolvimento da terapêutica farmacológica. Atualmente a terapêutica antirretroviral (TAR) combinada permite que pessoas com infeção por VIH tenham uma maior esperança média de vida e com mais qualidade (3).

Existem dois tipos de VIH. O VIH-1, que aparenta ser geneticamente semelhante ao vírus da imunodeficiência simia que afeta chimpanzés (VIScpz) é composto pela glicoproteína de superfície gp120, responsável pela ligação do vírus às células T CD4⁺ e pela glicoproteína transmembranar gp41, cuja principal função é a fusão do envelope viral com as células (2,4). O VIH-1 apresenta distintas linhagens, designadas por grupos M, N, O e P (4). Por sua vez, o VIH-2 manifesta um maior grau de semelhança com o vírus da imunodeficiência simia que afeta *sooty mangabeys* (VISsmm) (2,4). A sua ligação às células T CD4⁺ é mediada pela glicoproteína gp125, enquanto a fusão com as mesmas é mediada pela glicoproteína gp36, que desempenha também outras funções importantes, como a associação dos componentes do vírus (2,4). As diferentes linhagens de HIV-2 foram nomeadas de A a H, sendo as linhagens A e B as mais prevalentes em humanos (4).

Pensa-se que a epidemia de VIH-1, originada pelo grupo M, tenha ocorrido muito antes do diagnóstico do primeiro caso, por volta do início da década de 20 na cidade de

Kinshasa na atual República Democrática do Congo, mas só por volta de 1960 se começou a disseminar de forma significativa para o restante continente africano, assim como a outros continentes devido à melhoria de acessos a cidades vizinhas e a atividades como a prostituição na cidade de Kinshasa (5).

A TAR utilizada durante a gravidez foi até hoje uma das maiores conquistas na epidemia provocada pelo VIH (6). Segundo as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS), a TAR deve ser dispensada a todas as mulheres grávidas e a amamentar que sejam portadoras do VIH e devem ser assegurados meios de diagnóstico da infeção a todos os recém-nascidos de risco (7). Atualmente, sabe-se que a exposição do feto ao VIH no útero da mãe pode ser minimizada com a TAR, podendo os recém-nascidos nascer mesmo sem o vírus, mas a saúde destas crianças encontra-se mais suscetível a consequências negativas do que aquelas que não tenham sido expostas (6). As complicações mais referidas incluem disfunção mitocondrial, assim como complicações metabólicas derivadas da mesma (6). A relação entre a disfunção mitocondrial e o aumento de risco de cancro ainda não se encontra totalmente esclarecida, mas sabe-se que alguns fármacos usados no tratamento da infeção por VIH são capazes de atravessar a placenta e incorporar-se no ácido desoxirribonucleico (ADN) após fosforilação (6). Deste modo, considera-se importante avaliar a utilização da terapêutica com TAR durante a gravidez, a fim de investigar as suas possíveis consequências no desenvolvimento destas crianças (6).

Um estudo de coorte, realizado nos EUA demonstrou que a maioria das mulheres que tinham uma gravidez não planeada, não se encontravam a realizar TAR no início do seu período pré-natal e iniciavam esta terapêutica mais tardiamente (8). No entanto, o mesmo estudo concluiu que a maioria das mulheres com VIH que tiveram gravidezes não planeadas e que não se encontravam a realizar TAR no início da gestação, conseguiram suprimir a sua carga viral antes do parto, reduzindo assim o risco de transmissão materno-fetal (8). A maior carga viral no início da gravidez tem uma relação direta com uma maior probabilidade de passagem do VIH para a criança no período perinatal (8). A importância de diagnósticos da infeção por VIH é fundamental para todas as mulheres que pretendam engravidar e, nos casos em que a testagem é positiva, o acompanhamento de uma equipa multidisciplinar durante todo o processo deve ser garantido para resultados mais favoráveis na minimização de uma possível transmissão durante a gestação (8).

A gravidez é uma condição fisiológica complexa e que faz parte do ciclo de vida de muitas mulheres. Apesar de muitas questões que se podem levantar, uma infeção por

VIH não é impeditiva da concepção de um filho. Considera-se importante que mulheres portadoras do vírus tenham acesso a esta informação e a um acompanhamento clínico personalizado, ao encontro das suas necessidades individuais, caso pretendam engravidar, bem como o direito a TAR e assistência adequada aos seus filhos.

2. Objetivos

Esta monografia pretende realizar uma revisão bibliográfica sobre os mecanismos de infecção do VIH na gravidez, bem como sobre as *guidelines* terapêuticas e as informações mais atualizadas no tratamento da infecção durante este período, de forma a permitir a profilaxia do feto/bebé durante todo o período peri-parto. Serão ainda abordados outros aspetos relevantes como a monitorização da terapêutica e da infecção durante o período pré-parto, o parto e o pós-parto.

A pesquisa bibliográfica teve por base o recurso a livros e a artigos científicos de bases de dados de relevância como o PubMed, a SCOPUS e o ResearchGate.

3. Etiologia e patogénese do VIH

O VIH é um vírus composto por dímeros de ácido ribonucleico (ARN) com cerca de 9,3 kilobases e o seu virião tem cerca de 80-110 nm (9). No caso do VIH-1, a glicoproteína de superfície gp120 e a proteína transmembranar gp41, desempenham um papel importante no ciclo de infeção do vírus (9). O local de ligação do VIH-1 às células, como as células T *helper* (Th) e os macrófagos, encontra-se localizado na glicoproteína gp120 (9). Para além do recetor primário (CD4), as células alvo possuem ainda recetores de quimiocinas CCR5 e CXCR4, que atuam como co-recetores (9). O processo de infeção celular por VIH-1 inicia-se com a interação entre a gp120 e o respetivo recetor e co-recetor, resultando numa mudança de conformação da gp41 que leva à fusão da membrana viral com a membrana citoplasmática, de forma a que ocorra a deposição da cápside cónica do vírus no interior da célula (9,10). Para além da fusão direta com a membrana citoplasmática, as partículas virais podem sofrer endocitose, ocorrendo a fusão através do endossoma (10). Ainda não se sabe ao certo qual destas vias é a responsável por dar início a uma infeção produtiva que envolve a formação e associação de novas partículas virais (10).

Em seguida, a cadeia simples de ARN é convertida numa cadeia dupla de ADN por intermédio da transcriptase reversa (9). O complexo de pré-integração, formado neste processo desloca-se posteriormente para o núcleo, por intermédio de microtúbulos e supõe-se que a sua entrada seja mediada por poros (9,10). No entanto, alguns estudos indicam que a transcrição pela transcriptase reversa pode continuar a ocorrer no interior do núcleo, uma vez que existem proteínas da cápside que são capazes de penetrar no mesmo (10,11). A integrase é a enzima responsável por integrar o ADN viral de cadeia dupla formado, no ADN da célula do hospedeiro, dando origem ao pro-vírus (9). A célula torna-se assim capaz de produzir as proteínas virais. O VIH-1 tem mais afinidade por algumas zonas específicas do ADN e as alterações que ocorrem ao nível da cromatina próximas às regiões de complexos de poros nucleares poderão ser importantes para reduzir a transcrição de genes onde o VIH-1 se integra preferencialmente (10).

As primeiras proteínas virais a ser produzidas são o *negative regulatory factor* (*nef*), o *transactivator of transcription* (*tat*) e o *regulator of expression of virion proteins* (*rev*) (9). A primeira é responsável por diminuir a resposta imunitária pela inibição da síntese de recetores CD4 e de proteínas do complexo *major* de histocompatibilidade (CMH) do tipo I e II, a segunda é responsável pelo aumento da transcrição das proteínas

do VIH e a terceira é responsável pelo início do sinal da transcrição tardia dos genes do pro-vírus (9). Nesta fase tardia, são formados complexos poliproteicos Gag e Gag-Pol, a partir de transcritos de ARN provenientes dos genes do vírus integrado no ADN cromossómico, que são traduzidos nas mitocôndrias, sendo que o primeiro contém as proteínas da matriz, da cápside e da nucleocápside e o segundo contém estas proteínas em acréscimo às enzimas protease, transcriptase reversa, ribonuclease H e integrase (9). A tradução das proteínas do envelope viral (gp120 e gp41 no caso do VIH-1) ocorre no retículo endoplasmático rugoso e, em seguida, ocorre a migração das mesmas para a membrana celular, ocorrendo também em simultâneo a síntese de outras proteínas acessórias como o *virion infectivity factor* (*vif*), a *viral protein R* (*vpr*) e a *viral protein U* (*vpu*) (9). Os complexos poliproteicos migram para os locais da membrana citoplasmática onde se encontram situadas as proteínas do envelope viral, ocorrendo a libertação do vírus da célula (9). As poliproteínas Gag-Pol sofrem auto-clivagem formando as enzimas do vírus como a protease (9). As poliproteínas Gag são clivadas por ação da protease, dando origem às proteínas maturadas do virião (9).

A infeção por VIH pode ser dividida em duas fases distintas (12): a infeção latente e a infeção ativa. A infeção latente define-se como um estado infeccioso não produtivo, em que as células afetadas contêm o ADN pro-viral integrado no ADN cromossómico (12,13). As células afetadas, nomeadamente as CD4⁺, são consideradas como células reservatório, pois são ainda capazes de produzir partículas virais com capacidade de infetar outras, mesmo na presença de TAR combinada ao longo dos anos (12,13). O processo de infeção ativa ocorre após a formação de novas partículas virais a partir da transcrição do pro-vírus e da síntese proteica das partículas virais (12). A figura 3.1. traduz os processos de infeção latente e ativa em células T CD4⁺.

O processo de transição entre uma infeção latente e ativa é complexo e inclui diversas variáveis como é exemplo a adesão à TAR (13). Considera-se que pacientes que apresentem uma fraca adesão terapêutica tenham menores concentrações de fármaco em circulação, levando a uma maior replicação do vírus (13). Contudo, a reduzida viremia em pacientes que apresentam uma boa adesão à TAR não impede totalmente que alguns ciclos de replicação viral sejam completados, induzindo o aparecimento de mutações e a progressão da infeção (13).

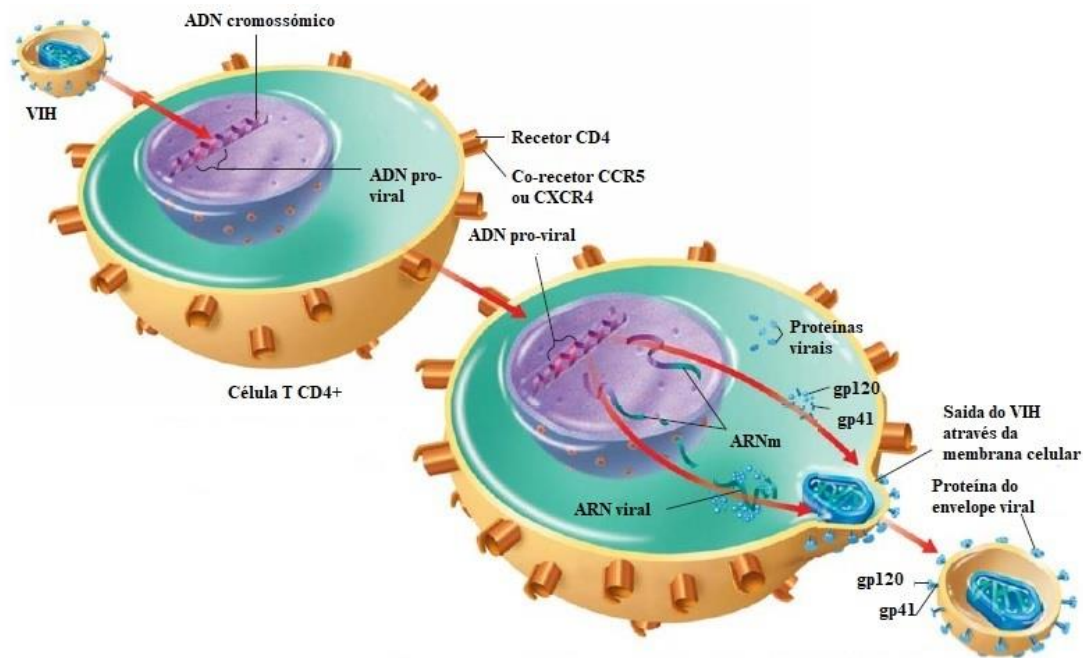


Figura 3.1. – Processo de infecção pelo VIH-1 em células T CD4⁺. Na figura estão representados os processos de infecção latente e ativa [Adaptado de (12)].

3.1. Fatores de risco

A primeira descrição da SIDA teve em conta a imunossupressão e a sua transmissão através de relação sexual homossexual, ainda antes do VIH ter sido isolado como o seu agente etiológico (1). Nos anos que se seguiram, a infecção deixou de ser exclusivamente associada a homossexuais, quando se percebeu que o contágio podia também ocorrer através de relação sexual heterossexual (1). Rapidamente se verificou que a infecção por VIH constituía um problema de saúde pública, assim que esta infecção se começou a disseminar por vários continentes, em grande parte, devido a relações sexuais desprotegidas e a eventos posteriormente evidenciados, como as transfusões sanguíneas e a partilha de agulhas entre utilizadores de drogas injetáveis (1). A falta de opções terapêuticas, nos primeiros anos após identificação da doença e do vírus, impulsionou a pesquisa científica, tendo sido então descoberto que a infecção pelo VIH poderia passar de mãe para filho e que era necessário criar testes que permitissem a testagem de mulheres grávidas (1). O próprio local onde ocorre o parto de uma mulher com VIH (em casa ou em contexto hospitalar), tem impacto ao nível da transmissão vertical do vírus, assim como a amamentação proporcionada aos recém-nascidos por parte

destas mulheres (14). O reconhecimento de todos estes fatores de risco contribuiu, para que se aprofundasse o conhecimento científico relativo ao ciclo de infeção viral e às estratégias para o desenvolvimento de fármacos.

3.1.1. Transmissão sexual

O VIH é transmitido ao nível da mucosa genital por mecanismos efetores do vírus (15). A entrada dos viriões pode ser minimizada por fatores antivirais como as beta-defensinas ou a catelicidina, embora outros fatores como a lesão das mucosas durante o ato sexual, os mecanismos de transcitose e as passagens transcelulares, possam induzir a entrada do vírus no espaço da submucosa masculina ou feminina (15). O VIH infeta células intraepiteliais, células de Langerhans e células dendríticas na submucosa, seguindo-se a infeção das células T CD4⁺ nos gânglios linfáticos (15). A interação entre os fatores protetores da submucosa e a carga viral no local são condições importantes para o estabelecimento da infeção e o seu entendimento é essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas da infeção sexualmente transmissível (IST) pelo VIH (15). Fatores associados ao ciclo hormonal da mulher podem também desempenhar um papel importante, assim como a flora vaginal (15).

A transmissão sexual do VIH pode ser atualmente minimizada com estratégias farmacológicas como a profilaxia pré-exposição (PrEP). Em casais em que um dos elementos (masculino ou feminino) é portador da infeção, a PrEP revela-se uma medida importante para evitar a IST pelo VIH (16).

3.1.2. Transmissão sanguínea

A transmissão sanguínea do VIH pode ocorrer de três formas distintas (17): transfusões sanguíneas, trocas de agulhas entre utilizadores de drogas injetáveis e injeções com agulhas não esterilizadas.

Estima-se que exista uma prevalência de cerca de 17,8 % de utilizadores de drogas injetáveis com infeção por VIH a nível mundial, sendo que, em Portugal, a percentagem se encontra entre os 10 % e os 20 % (18). Sabe-se ainda que de todos os utilizadores de drogas injetáveis, cerca de 20,4 % são mulheres (18). Este dado pode revelar-se importante, uma vez que parte destas mulheres se encontra em idade fértil. No entanto, a

proporção de mulheres que contraem VIH pelo uso de drogas injetáveis pode ser muito variável, dependendo da região geográfica (19).

Os programas de troca de agulhas e seringas, implementados em diversos países, constituíram uma medida eficaz na diminuição da circulação de seringas e agulhas contaminadas na população, mas a sua relação com a distribuição do VIH é ainda controversa (17). A própria adição ao consumo de drogas injetáveis, pode influenciar comportamentos impulsivos que resultam em riscos acrescidos de transmissão do VIH, como a partilha de agulhas e o sexo desprotegido (17). Desta forma, as medidas psicossociais, assim como o programa de troca de agulhas e seringas constituem medidas positivas ao nível dos utilizadores de drogas injetáveis (17). A aplicação de programas de educação e de prevenção de ISTs não devem também ser negligenciados junto de mulheres que usam drogas injetáveis (19).

3.1.3. Transmissão vertical

Existem quatro principais fatores que influenciam a transmissão vertical do VIH (14): local do parto, duração da TAR materna, início da TAR em recém-nascidos para profilaxia e amamentação.

Uma revisão sistemática da literatura (14), concluiu que a transmissão vertical do VIH no Este de África é 2,00 vezes mais provável em partos que ocorrem em casa, face a partos que ocorrem em unidades hospitalares. O mesmo estudo concluiu que a transmissão é 6,22 vezes mais provável em mães que amamentam de forma mista face ao aleitamento exclusivamente materno; 1,92 vezes mais provável em mães que realizaram TAR durante menos de quatro semanas face a mães que realizaram a terapêutica durante mais tempo; e 2,02 vezes mais provável em recém-nascidos que não foram expostos a profilaxia com TAR após o nascimento, face aos recém-nascidos expostos (14).

Um modelo global utilizado para prever a epidemia de VIH em 170 países, demonstrou que os maiores fatores de transmissão vertical no período peri-parto são a transmissão durante a amamentação e a não profilaxia, salientando-se como maior fator de transmissão no período pós-parto, a não profilaxia do recém-nascido (20).

3.2. Processo de infecção na gravidez

Para além da implementação da TAR combinada em mulheres grávidas, é importante perceber o período de início de infecção pelo VIH e a sua evolução através da contagem de células T CD4⁺ e da carga viral, de forma a aferir o seu estado de saúde geral e a probabilidade de transmissão vertical para os seus filhos (21). A infecção pelo VIH de uma mulher antes do planeamento de uma gravidez deve ser considerada como relevante para a transmissão vertical, pelo que se considera importante explorar as estratégias preventivas, para que a passagem do vírus para o recém-nascido seja minimizada. Por outro lado, é necessário ter em conta que a mulher pode ser infetada pelo vírus durante a própria gravidez e, neste caso, o diagnóstico de infecção pode revelar-se muito difícil, com consequências para o filho.

Dado que os mecanismos infecciosos do VIH são importantes em qualquer destes períodos, é crucial que os mecanismos de transmissão mãe-filho sejam devidamente aprofundados, tendo em conta as alterações anatómicas e fisiológicas na mulher grávida.

3.2.1. A infecção da mulher no período pré-concepcional

A decisão de ter filhos é um passo importante na vida de qualquer mulher. Muitos homens ou mulheres com infecção pelo VIH podem sentir-se pressionados a ter filhos, por razões culturais, mas o oposto também pode ocorrer, devido à estigmatização pela sociedade (22). Em casais em que apenas um dos parceiros é seropositivo para o VIH (serodiscordantes), o aconselhamento é essencial para que a conceção ocorra de forma segura tanto para o casal, como para o futuro filho, mediante estratégias como a TAR combinada e a PrEP, que minimizam a transmissão do vírus (22).

As mulheres seropositivas para o VIH devem ser acompanhadas em consultas de planeamento familiar, de forma a evitar gravidezes indesejadas e também para que estas tenham uma gravidez saudável para si e para os seus filhos, caso pretendam engravidar (23). O planeamento familiar em vários países tem demonstrado que mulheres seropositivas para o VIH que frequentam estas consultas têm um melhor conhecimento sobre a infecção, a sua transmissão e têm também acesso a métodos contraceptivos mais eficientes (23). No entanto, a maioria dos estudos identificados na literatura relativamente ao planeamento familiar focam-se mais em mulheres seropositivas para o VIH que pretendem evitar uma gravidez indesejada do que em mulheres que possuem o vírus e

pretendem engravidar (23). Este achado poderá estar relacionado com o facto da gravidez não ser considerada segura antes da distribuição mais universal da TAR (23). Mais recentemente, a evidência científica demonstrou que os programas de planeamento familiar contribuem para uma melhor informação das mulheres com VIH, de forma a que estas possam tomar decisões mais esclarecidas relativamente a uma gravidez, a um melhor acesso a métodos contraceptivos e a um custo-efetividade favorável na maior parte dos cenários (23). A auto-inseminação é a técnica preferencial para casais serodiscordantes que queiram conceber um filho, quando a mulher é a portadora do vírus (24).

A lavagem de esperma constitui uma das principais abordagens para evitar a transmissão do VIH em casais serodiscordantes que queiram ser pais e em que o homem é o portador do vírus (24). Após este mesmo procedimento, os três processos principais para alcançar a gravidez são (24): inseminação intrauterina, fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática.

No anexo 1 encontra-se um exemplo de um folheto informativo que poderia ser apresentado a mulheres seropositivas para o VIH, que pretendam engravidar em consultas de planeamento familiar, de infeciologia e de obstetrícia.

3.2.2. A infeção da mulher durante a gravidez

Na literatura científica, são poucos os estudos que avaliam a transmissão vertical do VIH quando a mulher é infetada durante a gravidez. Existem alguns indícios de que a probabilidade de transmissão do VIH *in utero* é superior em mulheres que adquirem a infeção durante a gravidez, relativamente ao período pré-concepcional, embora a evidência científica seja ainda limitada (25,26).

3.2.3. A infeção mãe-filho

A infeção por VIH transmitida de mãe para filho pode ocorrer em três períodos distintos: no pré-parto através da placenta, durante o parto através da exposição da pele e das mucosas do bebé ao sangue e secreções vaginais maternas infetadas e no período pós-parto através da amamentação (27). Os polimorfismos ao nível dos recetores de quimiocinas, bem como os polimorfismos virais que afetam a morfologia das

glicoproteínas que se ligam aos seus recetores e co-recetores celulares, têm influência positiva ou negativa no processo de infeção (28).

Num estudo realizado no Canadá (29), verificou-se que as placentas de mães infetadas com VIH e que estavam a tomar TAR durante a gravidez apresentavam um peso e área inferiores, local de inserção do cordão umbilical anormal e forma menos circular, comparativamente às placentas de outras mães sem infeção por VIH, estando essas alterações relacionadas com o tipo de TAR prescrito. Uma vez que a maioria das mulheres grávidas com infeção por VIH se encontram a realizar TAR durante este período, ainda não é possível determinar com exatidão se fatores como o baixo peso dos bebés à nascença ou durante a idade gestacional em mães com infeção por VIH, assim como o menor volume das suas placentas se deve à infeção pelo VIH, à terapêutica com TAR ou a ambas (29).

A imunoglobulina G (IgG) é capaz de atravessar a placenta, de forma a conferir proteção ao feto e ao bebé nos primeiros anos de vida, pelo que o desenvolvimento de futuras vacinas poderá ser importante, em associação com a TAR, para diminuir a probabilidade de infeção por VIH de mãe para filho (27). Os polimorfismos detetados ao nível dos genes dos anticorpos são também importantes para o aumento ou a diminuição da probabilidade de infeção pelo VIH-1 (28). A apresentação de antígenos virais pelo CMH das classes I e II pode ser também afetada por polimorfismos nos genes destes complexos, tendo implicação no processo de infeção viral por VIH-1 (28).

Alguns estudos demonstram que a estrutura do VIH-1 em mães que não transmitem o vírus aos seus filhos é menos heterogénea nas sequências genéticas nas regiões matriz *gag* p17, regiões V3 do envelope viral, *vif* e *vpr* (30). Esta evidência sugere que infeções que ocorreram pouco tempo antes de uma gravidez poderão ser um fator protetor da transmissão materno-fetal do VIH-1, pois estas mães possuem um menor grau de mutação nas sequências do vírus relativamente a outras mulheres que possuem a infeção há mais tempo (30).

3.3. Epidemiologia da infeção por VIH na gravidez

As infeções em crianças diminuíram cerca de 54 % de 2010 a 2020 devido ao aumento do acesso à TAR de mulheres grávidas e a amamentar (31). Mais de metade das infeções por VIH via transmissão materno-fetal ocorrem em países africanos (31). Em 2010, apenas cerca de 45 % das mulheres grávidas a nível global se encontravam a

realizar TAR, tendo este valor subido para cerca de 80 % em 2020 (31). No entanto, a principal causa de transmissão vertical de infeção por VIH no ano de 2020 foi a falta de acesso das mães à TAR durante a gravidez e período de amamentação a nível mundial (31). África continua a ser a região mais problemática, uma vez que mais de um terço das infeções de crianças em 2020 ocorreu precisamente neste continente (31). A figura 3.2 representa esquematicamente a prevalência de VIH em indivíduos adultos, onde se incluem as mulheres em idade fértil (31).

Em 22 países da União Europeia/Área Económica Europeia (UE/AEE), verificou-se uma redução no número de casos de infeção por VIH por via vertical de 152 em 2011 para 82 em 2020, constituindo menos de 1 % dos casos de infeção por VIH nesse último ano (32). Em 2020, os países europeus com mais transmissão da infeção por VIH via mãe-filho foram a França (22 casos) e a Alemanha e a Bélgica, ambas com 11 casos (32). A Roménia é o país Europeu com mais casos cumulativos de infeção por VIH mãe-filho desde o início dos registos, com um total de 788 (32).

Os casos de VIH/SIDA em Portugal são registados na base de dados do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P. (INSA), em articulação com o Programa Nacional para a infeção por VIH/SIDA (PNVIHSIDA) e a Divisão de Epidemiologia e Estatística da Direção Geral da Saúde (DGS) (33).

Foram notificados 778 novos casos de infeção por VIH ao INSA referentes ao ano de 2019, sendo que nenhum destes casos foi detetado na faixa etária inferior a 15 anos (33). Em 66,6 % dos casos com menos de 15 anos reportados, 68,1 % nasceram em Portugal (33). A maioria dos casos de crianças com infeção por VIH com menos de 15 anos que nasceram no estrangeiro proveem de regiões da África Subsariana, onde a infeção por VIH é endémica (33). Desde o ano de 1984 até ao ano de 2019 foram notificados 611 casos de infeção por VIH em idade inferior a 15 anos, sendo 295 destes reportados no género masculino, 314 no género feminino e 2 de género desconhecido (33). Destes 611 casos de infeção em menores de 15 anos, 482 ocorreram da mãe para o filho (78,9 %) (33). A maioria destes casos foram reportados há mais de dez anos e o número de infeções tem vindo tendencialmente a diminuir, devido às medidas de prevenção da transmissão vertical (33).

Até ao final do ano de 2019 foram diagnosticados 129 casos de SIDA em Portugal, tendo a transmissão do VIH ocorrido por via vertical (33).

Depois do continente africano, as regiões oeste e central da Europa e a América do Norte representam a maior distribuição de pessoas que receberam PrEP pelo menos uma vez em 2020

Em 2020, 31 % das novas infecções por VIH ocorreram em mulheres dos 15 aos 49 anos de idade

Alguns países da América do Sul ainda não possuem programas de educação sexual nas escolas, nomeadamente o Brasil, o Peru e o Paraguai

Existem regiões da África Subsariana, em que a incidência de VIH em mulheres dos 15 aos 24 anos se encontra acima das 10 por cada 1000 pessoas-ano em risco.

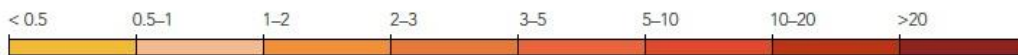


Figura 3.2. – Prevalência da infeção do VIH no mundo em adultos dos 15 aos 49 anos de idade [Adaptado de (31)].

4. Profilaxia da transmissão na gravidez

O uso da TAR na gravidez e na lactação constitui um uso *off label*, uma vez que mulheres grávidas ou a amamentar não participam em ensaios clínicos (34). Os regimes de TAR combinada a administrar durante a gravidez dependem se a mulher já está a fazer esta terapêutica previamente à gestação ou se a inicia pela primeira vez neste período (34). A TAR combinada deve ser iniciada o mais rápido possível, independentemente da contagem de células T CD4⁺ da mulher e da sua carga viral, de forma a prevenir a transmissão vertical (21,35). No entanto, há que ter em conta os efeitos adversos na mulher, pelo eventual condicionamento da adesão à terapêutica, pelo potencial teratogénico para o feto/bebé e pelas características farmacocinéticas próprias da gestação (35).

No continente africano, onde existe um risco elevado de infeção pelo VIH, o aumento do acesso aos regimes de TAR durante a gestação entre os anos de 2010 e 2019 permitiu que por cada 1 % de aumento da cobertura da TAR durante a gravidez, houvesse uma redução da transmissão de mãe para filho de 0,18 % (36). No entanto, ainda existe alguma heterogeneidade entre as percentagens de transmissão de mãe para filho durante a gravidez nos diferentes países do continente africano (36).

A TAR pode ser dividida em cinco principais classes de fármacos (34): nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR), não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNITR), inibidores da protease (IP), inibidores da integrase (II) e inibidores da fusão (IF). Estes fármacos podem ser combinados em vários regimes de TAR, mas a investigação dos seus efeitos no período pré-concepcional e durante a gravidez no feto/bebé ainda não são totalmente conhecidos (21). Na figura 4. 1. encontra-se representado o ciclo de infeção do VIH-1 e os locais onde atuam as diferentes classes terapêuticas incluídas na TAR.

Atualmente a evidência científica considera que o risco de teratogenicidade em mulheres grávidas em regimes de primeira linha da TAR combinada é mínimo e as vantagens do seu uso na gravidez suplantam os riscos (21). Tendo em conta que a TAR combinada constitui a principal medida para a diminuição da transmissão de mãe para filho, essa mesma diminuição pode ter também um impacto positivo na diminuição dos custos despendidos em saúde, pois passará a existir um menor número de crianças às quais a infeção foi transmitida, nomeadamente em países como os da África Subariana (36).

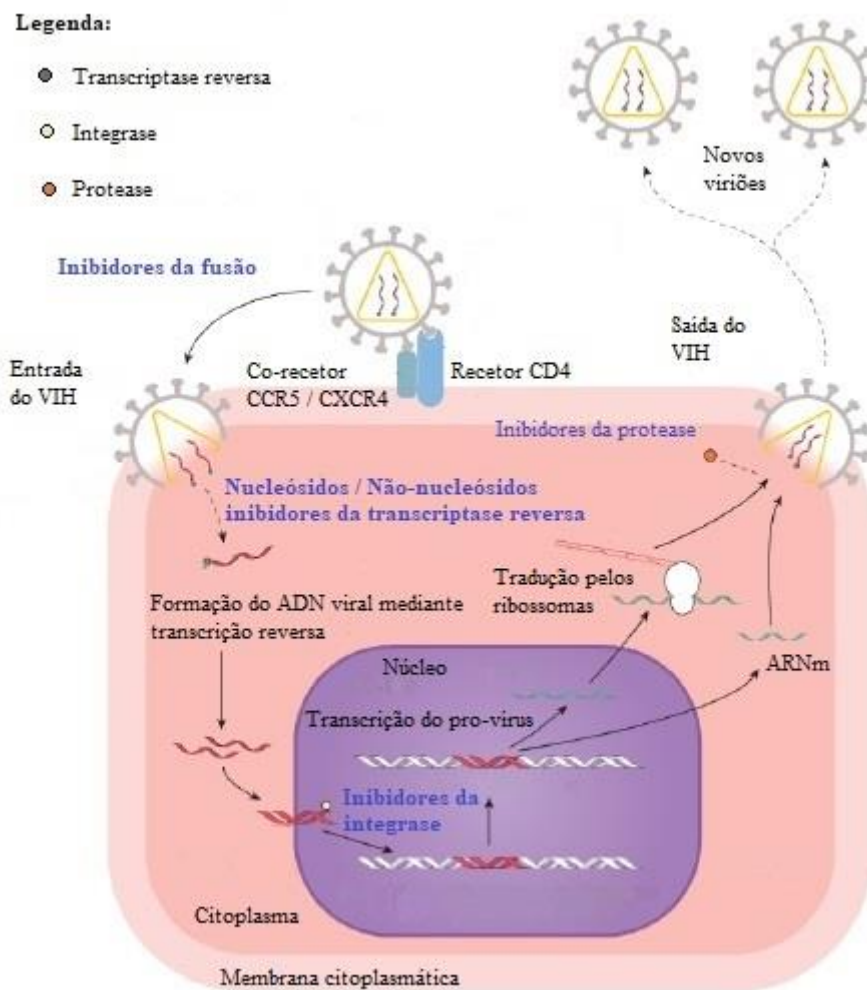


Figura 4.1. – Representação do ciclo de infecção celular do VIH-1, com as classes terapêuticas usadas na TAR combinada (representadas a azul) e os respectivos locais de atuação [Adaptado de (37)].

4.1. Nucleósidos inibidores da transcriptase reversa

Os NITR são pro-fármacos análogos dos nucleótidos (38). Após administrados, requerem fosforilação para poderem exercer a sua atividade farmacológica (38). Estes pro-fármacos visam provocar erros na incorporação de nucleótidos no ADN viral por parte da transcriptase reversa (38). Exercem atividade tanto ao nível do VIH-1, como do VIH-2 e são muito pouco metabolizados pelo citocromo P450 (CYP450) (38).

Segundo as diretrizes da *European AIDS Clinical Society* (EACS) de 2021, os regimes de TAR combinada para mulheres que nunca tomaram estes fármacos

previamente a uma gravidez, têm por base dois NITR, que podem ser combinados preferencialmente com um II ou com um IP potenciado (39).

4.1.1. Zidovudina

A zidovudina (ZDV) foi a primeira molécula aprovada para o tratamento do VIH e é capaz de ultrapassar a barreira placentária (1,40). O seu uso na gravidez demonstra evidências positivas na diminuição da transmissão vertical da infeção por VIH (40). Existe evidência científica de que a ZDV administrada durante o primeiro trimestre da gravidez provoca um aumento ligeiro do risco de malformações congénitas, nomeadamente cardíacas, em comparação a outros fármacos da TAR (41). A administração de ZDV endovenosa (EV) durante o trabalho de parto é sempre considerada como uma possibilidade, independentemente do regime terapêutico prévio (40). A ZDV pode também ser encontrada no leite materno em mulheres que se encontram a amamentar (42).

4.1.2. Didanosina

A didanosina (ddl) não consta do formulário nacional de medicamentos (FNM), mas já foi comercializada em outros países como os EUA (43,44). Algumas associações de ddl com estavudina (d4T) demonstraram um aumento do risco de malformações no primeiro trimestre da gravidez (43). No entanto, se a ddl estiver a ser utilizada por mulheres que engravidem, a terapêutica não deve ser suspensa (40).

4.1.3. Estavudina

Efeitos adversos significativos da d4T em adultos levaram a que a OMS recomendasse a retirada do fármaco do mercado e, por isso, atualmente, a d4T não se encontra em comercialização em Portugal (40). A d4T apresenta citotoxicidade para o embrião, embora estudos sugiram que o risco fetal é baixo (40). Existe alguma evidência de malformações músculo-esqueléticas na associação com a ddl (43).

4.1.4. Lamivudina

A lamivudina (3TC) é um dos antirretrovirais menos tóxicos (38). Este princípio ativo tem capacidade para atravessar a placenta e pode ser encontrado no líquido amniótico, o que indica que o feto é capaz de excretar o composto através dos seus rins em desenvolvimento (45,46). Os muitos anos de experiência com o uso de 3TC, tanto nos três trimestres da gravidez, como em modelos animais, indicam que a probabilidade de malformações estruturais é baixa (40,45). Por outro lado, mulheres grávidas que se encontravam a tomar 3TC em vários regimes de TAR, apresentavam uma *clearance* renal cerca de 22 % superior relativamente a mulheres não grávidas e parturientes, sendo que este aumento não é suficientemente significativo para justificar uma redução de dose na gravidez (46).

4.1.5. Abacavir

A experiência clínica é indicativa de compatibilidade do abacavir (ABC) com a gestação, devido ao baixo risco de teratogenicidade (40). O ABC pode atravessar a placenta, assim como os seus metabolitos (47). A farmacocinética do ABC em gestantes aparenta ser semelhante à de mulheres com infeção pelo VIH que não estão grávidas, o que significa que não é necessário um ajuste de dose para o ABC em caso de gravidez (48). A associação de ABC com 3TC, que é comercializada em alguns países, incluindo Portugal, nem sempre constitui a primeira linha terapêutica na gravidez, uma vez que o perfil lipídico resultante desta combinação tende a ser pior, comparativamente ao regime de associação de tenofovir (TFV) com emtricitabina (FTC), devido ao aumento das *low-density lipoproteins* (LDL) (44,49). O ABC deve ser apenas considerado como terapêutica em mulheres grávidas que não sejam portadoras do gene *HLA-B*5701*, associado ao CMH (50).

4.1.6. Tenofovir

O TFV pode ser comercializado sob a forma de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) ou tenofovir alafenamida (TAF), ambos pro-fármacos (38). Existe uma baixa probabilidade de efeitos adversos na gravidez, quer para a mulher, quer para o filho quando o TDF é usado durante a gestação (51). É preciso ter em consideração que muitas

mulheres podem encontrar-se a realizar regimes posológicos de PrEP na fase concecional, que incluem TDF, devendo, por isso, estes regimes serem reavaliados. A evidência científica dos efeitos da PrEP na gravidez é ainda limitada, uma vez que, em alguns estudos a terapêutica tende a ser suspensa quando a gestação é identificada (51). O uso de TAF na gravidez é mais limitado, porque as concentrações séricas deste princípio ativo tendem a ser menores, comparativamente às do TDF, o que torna difícil a sua quantificação (52). Num estudo, verificou-se que as concentrações plasmáticas de TAF reduziam cerca de 50 % durante o terceiro trimestre da gravidez e que as concentrações do TDF reduziam cerca de 30 %, não se registando transmissão vertical em nenhuma das mulheres (52). Atualmente, existe evidência de que o uso de TAF é seguro durante a gravidez e em mulheres que estão a tentar engravidar (21).

4.1.7. Emtricitabina

O uso de FTC é relativamente seguro na gravidez, uma vez que não têm sido reportadas malformações ou toxicidade para o feto, embora os dados científicos do seu uso neste período sejam ainda muito limitados (40,53).

4.2. Não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa

Os NNITR constituem um grupo heterogéneo de moléculas que se ligam a uma bolsa hidrofóbica na subunidade pp da transcriptase reversa do VIH-1 (38). São inibidores não competitivos da transcriptase reversa (38). Estes agentes não são indicados para o tratamento do VIH-2 e nunca devem ser usados em monoterapia no tratamento do VIH-1 ou associados a um tratamento prévio não efetivo, devido à elevada probabilidade do desenvolvimento de resistências (38). Não existe um NNITR preferencial indicado para mulheres grávidas que nunca tenham iniciado TAR combinada, embora o suporte científico para o uso desta classe terapêutica na gravidez, seja ainda escasso (21,40).

4.2.1. Nevirapina

De acordo com um estudo reportado em Moçambique (54), mulheres que realizavam TAR com nevirapina (NVP) durante a gravidez, apresentavam concentrações elevadas da mesma no sangue e no cabelo, sem conseguirem alcançar a supressão viral

do ARN do VIH-1. Acredita-se que a resistência ao tratamento com NVP se possa dever a mutações no ARN do VIH-1 e ao nível do gene que codifica para o CYP2B6, uma das enzimas responsáveis pelo metabolismo desta substância ativa (54). O uso de NVP no primeiro trimestre da gravidez induz teratogenia no sistema cardiovascular com uma probabilidade 1,5 vezes superior à da população em geral e defeitos do sistema geniturinário com uma probabilidade 2 vezes superior (21). A NVP não consta das recomendações da EACS relativamente a mulheres com infeção por VIH que iniciam a sua terapêutica na gravidez (35).

4.2.2. Efavirenz

Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), o uso de efavirenz (EFV) em mulheres que pretendam engravidar não é aconselhável, assim como durante o primeiro trimestre da gravidez, dado o seu eventual efeito teratogénico, uma vez que foram reportados defeitos no tubo neural (21,40,50). No entanto, mulheres que se encontrem sob TAR combinada com EFV quando descobrem que estão grávidas, não devem suspender a sua terapêutica devido ao risco de descontrolo da infeção (21,50). De acordo com a *British HIV Association* (BHIVA) e a EACS, o EFV deve apenas ser acrescentado à terapêutica com 2 NITR durante a gravidez e não é considerado um agente de primeira linha segundo as diretrizes europeias (35,55).

4.2.3. Doravirina

A doravirina (DOR) é utilizada em países como os EUA e Portugal (21,44). Trata-se de um princípio ativo relativamente recente e, por essas razões ainda não existe evidência suficiente do seu uso na gravidez humana (56).

4.2.4. Etravirina

Várias mulheres grávidas dos continentes europeu e americano, cuja etravirina (ETV) constava da sua TAR combinada, foram recrutadas de programas de farmacovigilância, com a finalidade de estudar a sua farmacocinética (57). Este estudo concluiu que a exposição à ETV foi superior no terceiro trimestre da gravidez, mas os seus efeitos a longo prazo nos recém-nascidos são ainda desconhecidos (57). O aumento

das concentrações plasmáticas de ETV no terceiro trimestre da gravidez é uma característica exclusiva deste fármaco (57).

4.2.5. Rilpivirina

Contrariamente ao que ocorre com a ETV, as concentrações plasmáticas de rilpivirina (RPV) no terceiro trimestre da gravidez são inferiores relativamente ao período pós-parto (58). Um estudo de 2018, corroborou o decréscimo das concentrações plasmáticas de RPV durante a gravidez, relativamente ao período pós-parto e demonstrou, por outro lado, que a redução da exposição à RPV durante a gravidez não afetou significativamente a fração do fármaco não ligada às proteínas plasmáticas, a responsável pelo efeito terapêutico (59). Este mesmo estudo revelou que a RPV é considerada segura para mulheres grávidas e efetiva na prevenção da transmissão do VIH-1 quando usada em TAR combinada (59).

4.3. Inibidores da protease

A protease do VIH é uma enzima fundamental para a síntese de várias proteínas relevantes para o ciclo de infeção do vírus, sendo a responsável pela clivagem de polipéptidos (60). O primeiro IP surgiu em 1995 e desde então, esta classe terapêutica tem vindo a ser amplamente usada durante a gravidez, devido à sua segurança (60). Relativamente à efetividade, verifica-se uma diminuição das concentrações em circulação de inibidores da protease no terceiro trimestre da gravidez, sendo por isso, necessário de uma maneira geral, um aumento da dose neste período ou a associação de outros fármacos com capacidade de inibir o CYP3A4 que metaboliza esta classe terapêutica (38,40,60). Os IP são em grande parte substratos da glicoproteína-p (38).

4.3.1. Saquinavir

O saquinavir (SQV) é efetivo no tratamento do VIH-1 e do VIH-2. O seu uso isolado contribui para o aparecimento de resistências por parte do vírus, pelo que este princípio ativo não é prescrito de forma isolada para o tratamento da infeção (38,61). Apresenta baixa biodisponibilidade devido ao marcado efeito de primeira passagem hepática e, por isso é vulgarmente usado em associação com o ritonavir (RTV) (inibidor

do CYP3A4) (38). De acordo com um estudo efetuado em mulheres grávidas com infecção por VIH medicadas com TAR combinada que incluía SQV potenciado com RTV, observou-se efetividade na redução da carga viral e um perfil de segurança aceitável (61). Apenas foi reportada necrose hepática (efeito adverso severo associado ao SQV) em uma das sessenta e duas mulheres envolvidas neste estudo, tendo ocorrido a sua resolução após alteração da prescrição por outro IP (61). Foi ainda registada a morte de um recém-nascido neste estudo, tendo a mesma provavelmente ocorrido devido à toxicidade mitocondrial provocada por exposição prolongada a NITRs (associação de ZDV com 3TC) incluídos na TAR combinada com SQV e RTV durante a gestação (61).

4.3.2. Indinavir

Os resultados de estudos efetuados em ratos são sugestivos da teratogenicidade do indinavir (IDV), nomeadamente a anoftalmia, a diminuição do crescimento pós-natal e alterações da função hepática (40).

4.3.3. Ritonavir

O RTV foi aprovado pela FDA em 1996 e atualmente é usado como agente potenciador da TAR combinada com outros inibidores da protease viral do VIH (38,62). Este princípio ativo provoca uma forte inibição do CYP3A, que é responsável pelo metabolismo dos IP a nível intestinal e hepático (62). O RTV tem ainda um papel importante na inibição da glicoproteína-p intestinal, aumentando a biodisponibilidade de outros IP administrados em simultâneo (62). O uso de RTV na gravidez, na dose potenciadora de outros IP (100 mg), tem-se revelado seguro, uma vez que a taxa de malformações em recém-nascidos é semelhante à verificada na população em geral (63).

4.3.4. Nelfinavir

Os estudos realizados em animais e a evidência do uso de nelfinavir (NFV) na gravidez até à data, são indicadores da ausência de teratogenicidade deste princípio ativo (40).

4.3.5. Lopinavir

O uso da associação de lopinavir (LPV) com RTV durante a gravidez é considerado seguro, uma vez que a possibilidade de ocorrerem malformações congênitas é baixa (64). No entanto, de acordo com as diretrizes da EACS e do *United States Department of Health and Human Services* (US DHHS) não é atualmente recomendado o uso desta associação em mulheres que iniciam a TAR combinada durante a gravidez por existirem opções terapêuticas mais efetivas (21,35)

4.3.6. Atazanavir

Alguns estudos realizados em ratos e em coelhos sugerem uma baixa teratogenicidade do atazanavir (ATV) nestas espécies (40). Neste sentido, um outro estudo demonstrou que: 81,6 % das mulheres grávidas que estavam a tomar ATV durante a gravidez tinham uma carga viral inferior a 50 cópias/mL (indicativa de supressão viral) no terceiro trimestre; 20,4 % dos nados-vivos tinham baixo peso à nascença; e 5,8 % dos recém-nascidos de mães a tomar o fármaco no início da gravidez tinham malformações à nascença (65). A administração de ATV, potenciada com RTV é considerada uma opção terapêutica efetiva tanto em mulheres grávidas que iniciam a terapêutica pela primeira vez, como em mulheres grávidas que já a faziam previamente, sendo esta combinação administrada uma vez por dia (50,66).

4.3.7. Fosamprenavir

Como outros IP, o fosamprenavir (FPV) é um pro-fármaco do amprenavir e é usado em associação com o RTV, de forma a aumentar a biodisponibilidade (67,68). À semelhança de outros fármacos da mesma classe terapêutica, a concentração plasmática da substância ativa (amprenavir) é menor nos últimos meses de gestação devido a um maior volume de distribuição (68). Verificou-se que em mulheres grávidas a quem tinha sido prescrita terapêutica de FPV associada a 100 mg de RTV, 90 % dos filhos testaram negativo para o vírus e os restantes 10 % não foram testados ou abandonaram o estudo antes do seu término (68). Apesar da exposição reduzida ao amprenavir no 2º e no 3º trimestre da gravidez, comparativamente a mulheres não grávidas, as suas concentrações plasmáticas não são suficientes para garantir uma supressão da carga viral aceitável (68).

Pelo facto de estudos realizados em ratos e coelhos indicarem um aumento da probabilidade de aborto, sem revelarem contudo, toxicidade significativa e das crias desses ratos manifestarem ainda alterações na estrutura óssea e no crescimento, o FPV não é atualmente aconselhado na gravidez (40,67,68).

4.3.8. Tipranavir

São muito poucos os estudos existentes sobre o uso de tipranavir (TPV) durante a gravidez humana, mas os desenvolvidos em ratos e coelhos não identificaram risco acrescido de malformações ao nascimento, embora se tenham registado atrasos na ossificação do esterno e no desenvolvimento fetal (40).

4.3.9. Darunavir

Várias diretrizes a nível mundial consideram a combinação de 600 mg de darunavir (DRV) com 100 mg de RTV duas vezes por dia, uma opção viável durante a gravidez (50,69). O DRV possui uma baixa penetração transplacentar e as suas concentrações plasmáticas são mais reduzidas no terceiro trimestre da gravidez (69). No entanto, a sua associação com o RTV e com regimes que incluem 2 NITR demonstra efetividade na prevenção da transmissão vertical da infeção por VIH (69). A baixa teratogenicidade do DRV é demonstrada por estudos efetuados em animais (40) e a prevalência de malformações congénitas em recém-nascidos é de 2,7 % com o uso deste fármaco, de acordo com o *Antiretroviral Pregnancy Registry* (APR), valor muito semelhante a alguns evidenciados por outros IP (40,69).

4.4. Inibidores da integrase

A integrase do VIH é a enzima responsável pela integração do ADN viral nos cromossomas das células humanas (38,70). Os II têm como função evitar que o ADN viral se integre no ADN celular, impedindo assim que o pro-vírus se forme (38,70). Na atualidade, esta classe terapêutica é largamente usada nos regimes de TAR combinada de primeira linha, uma vez que evitam que mais células incorporem o ADN viral, tornando a infeção latente (38,70). Os II têm como principal vantagem o facto de conseguirem diminuir a carga viral mais rapidamente que as outras classes terapêuticas usadas para o

tratamento da infeção pelo VIH (38,70). Isto pode ser importante em mulheres que recebam um diagnóstico de infeção por VIH numa fase já avançada da sua gravidez (38,70).

4.4.1. Raltegravir

O início da terapêutica com raltegravir (RAL) na gravidez pode ter três finalidades (71): a rápida redução da carga viral em mulheres em que a mesma é elevada numa fase avançada da gestação, a otimização da terapêutica com outros fármacos da TAR ou a substituição de outros antirretrovirais, aos quais houve intolerância ou resistência. A transferência placentária da fração não ligada às proteínas plasmáticas do RAL é rápida e extensa (71). O risco de teratogenia em animais é baixo e a experiência em humanos não tem revelado problemas de segurança significativos, mas a evidência é ainda limitada (40,71). As mulheres que fazem TAR combinada com RAL são aconselhadas a monitorizar as suas transaminases hepáticas durante a gestação, uma vez que alguns estudos apontam para o respetivo aumento neste período (71).

4.4.2. Elvitegravir

Atualmente existem duas formulações no mercado em Portugal, que incluem elvitegravir (EVG) na sua composição (72,73): Striblid® (EVG + cobicistat (COBI) + FTC + TDF) e Genvoya® (EVG + COBI + FTC + TAF). O detentor da autorização de introdução no mercado (AIM) destes fármacos (*Gilead Sciences Ireland UC*) emitiu uma nota no dia 22 de março de 2019 a informar que a terapêutica com estes fármacos não deve ser iniciada durante a gravidez e mulheres que engravidem e que os estejam a tomar, devem substituir o seu regime terapêutico (74,75). Devido a questões farmacocinéticas, os níveis de COBI, que é um inibidor do CYP3A, diminuem no segundo e terceiro trimestres da gravidez, induzindo conseqüentemente uma exposição mais reduzida ao EVG e uma maior probabilidade da transmissão vertical da infeção por VIH (72,73).

4.4.3. Dolutegravir

Um estudo, cujos dados foram retirados do APR e do *European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort Collaboration* (EPPI CC) (76), reportou as consequências da exposição pré-natal ao dolutegravir (DTG), observando-se 2,7 % de efeitos teratogénicos ao nascimento (registos do APR) e 4,9 % de anomalias ao nascimento (dados do EPPI CC).

4.4.4. Bictegravir

O bictegravir (BIC) foi introduzido no mercado como II recentemente e, por isso, ainda não existem estudos suficientes para determinar a sua segurança relativamente a efeitos teratogénicos em humanos (21). No entanto, estudos em ratos não revelaram teratogenicidade nesta espécie (21). Desta forma, mulheres que se encontrem a tomar BIC e engravidem, devem consultar os seus médicos, a fim de avaliar o seu risco-benefício (21).

4.5. Inibidores da fusão

Os IF não são geralmente parte integrante dos regimes de TAR combinada usados na gravidez, em grande medida, devido aos dados ainda insuficientes relativos à sua farmacocinética (21). Estes fármacos não são também considerados, no geral, em regimes de TAR combinada de mulheres não grávidas, exceto se o controlo da doença não conseguir ser atingido com outras opções terapêuticas (21).

4.5.1. Enfuvirtida

A enfuvirtida (T20) é o único fármaco aprovado para o tratamento da infeção por VIH administrado por via subcutânea, devido à sua composição de etiologia peptídica (cadeia de 34 aminoácidos) (77). A inibição da fusão ocorre por ligação à glicoproteína transmembranar gp41 (77). Num estudo pioneiro publicado em 2008, com recurso a um modelo de perfusão placentário humano *ex vivo*, verificou-se que não existe transmissão placentária da T20 para o feto, mesmo em concentrações plasmáticas 2,5 vezes superiores aos valores terapêuticos deste princípio ativo (78). Estas conclusões resultam

possivelmente do facto da T20 possuir um elevado peso molecular (78). Desta forma, a T20 não tem relevância terapêutica na profilaxia da transmissão materno-fetal do VIH, mas por outro lado, o seu uso na gravidez considera-se seguro, por não apresentar teratogenicidade (78).

4.5.2. Maraviroc

O maraviroc (MVC) funciona como um antagonista do co-recetor celular CCR5, pelo que é necessário testar previamente se o VIH com o qual a grávida está infetada apresenta tropismo para esse mesmo co-recetor (77). Deste modo, a resistência adquirida ao MVC, surge devido à mudança de tropismo do vírus do CCR5 para o co-recetor CXCR4 (77).

Alguns estudos consideram o MVC seguro na gravidez, mas dada a evidência ainda limitada, não é atualmente indicado em nenhum esquema terapêutico (79). Existe evidência científica do transporte de MVC do feto para a mãe por intermédio de transportadores de efluxo ABCB1 em ratos (79). Isto poderá contribuir para um melhor conhecimento acerca da farmacocinética do MVC na gravidez humana, em virtude da elevada semelhança entre as placentas do rato e humana (79).

4.6. Terapêutica combinada

A terapêutica preferencial para o tratamento do VIH-1 em mulheres grávidas consiste na administração de dois NITR em combinação com um IP potenciado com RTV ou em combinação com um II (39). Os NNITR podem também ser considerados aquando da gravidez, mas geralmente em regimes alternativos (39).

A TAR combinada durante a gravidez tem essencialmente duas finalidades distintas (80): o tratamento da mulher grávida e a profilaxia da transmissão no recém-nascido. Um dos efeitos mais relevantes da TAR combinada durante a gravidez é o aumento da *clearance*, especialmente no segundo e no terceiro trimestre da mesma (80). Em muitas situações, a informação sobre os melhores regimes de TAR combinada na gravidez é limitada, devido a fatores como as complicações maternas, a teratogenicidade, a diminuição da carga viral e as consequências futuras para a criança (39).

Em situações em que a mulher se encontra a realizar um regime de TAR combinada efetivo quando engravidada, o regime deve ser mantido, exceto em situações em

que exista uma maior probabilidade de transmissão vertical ou teratogenicidade (80). Os regimes de TAR combinada mais adequados para mulheres com VIH-1 que iniciam a terapêutica durante as gravidezes encontram-se evidenciados na Tabelas 4.1., onde são considerados os medicamentos relevados no FNM e as diretrizes mais recentes da EACS, da BHIVA e do US DHHS (21,35,44,55).

Num estudo observacional, verificou-se que a maioria das mulheres a realizar TAR combinada entre 2008 e 2018 foram expostas a IP (78,4 %), em oposição às expostas a II (15,4 %) e a NNITR (6,2 %) (39). Ao nível da supressão viral (inferior a 50 cópias de ARN/mL no terceiro trimestre da gravidez), verificou-se que a classe terapêutica com pior efetividade foi a dos IP com 81,4 % das mulheres (39). Por outro lado, foi na classe dos NNITR que se verificou a maior proporção de prematuridade (idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação) com 19 % das mulheres e na classe dos II que se verificou o maior número de complicações no parto com 20,4 % (39). Relativamente aos resultados para as crianças, verificou-se uma muito baixa transmissibilidade, tendo-se registado 2,6 %, 0,0 % e 0,4 % em crianças expostas a II, NNITR e a IP respetivamente, durante a gravidez (39). Registou-se ainda uma percentagem mais elevada para defeitos à nascença para os NNITR (7,3 %) (39). O risco de nascimento com baixo peso (inferior a 2500 g) foi menor no grupo das mulheres em regimes de tratamento com II, comparativamente aos regimes com NNITR e com IP (39). Os níveis séricos elevados de triglicéridos e de bilirrubina total são efeitos característicos da classe de IP, sendo o ATV o principal responsável pela elevação da bilirrubina total (39). Os dados apresentados não aparentaram diferenças estatísticas significativas na escolha de um IP, NNITR ou II em regimes de TAR combinada associados a dois NITR, pelo que a terapêutica preferencial terá de ter sempre em conta as características particulares da mulher grávida e o menor risco para o recém-nascido (39).

A possibilidade de transmissão viral na gravidez é cerca de seis vezes inferior em mulheres infetadas com VIH-2, relativamente a mulheres infetadas com VIH-1 (81). Esta conclusão poderá relacionar-se com o facto de a carga viral ser geralmente superior em mulheres infetadas com o VIH-1 e o seu número de células CD4⁺ ser inferior relativamente a mulheres infetadas pelo VIH-2 (81). Os NNITR são ineficazes contra o VIH-2, pelo que o seu uso em grávidas com infeção pelo VIH-2 é contraindicado (38,80). Nestas situações, a TAR combinada é em tudo semelhante à usada na mulher grávida infetada pelo VIH-1, com a particularidade de não poderem ser usados NNITR (80).

Tabela 4.1. - Regimes de TAR aconselhados para mulheres com VIH-1 que iniciam pela primeira vez a terapêutica durante a gravidez, tendo por base os princípios ativos contidos em associações, mencionados no FNM (21,35,44,55).

Classe(s) terapêutica(s)	Associações	Diretrizes		
		EACS	BHIVA	US DHHS
2 NITR	3TC + ZDV			
	ABC + 3TC	1ª linha + (DTG) 2ª linha + (RAL) ou + (EFV) ou + (DRV) + (RTV)	1ª linha + (EFV) ou + (ATV) 2ª linha + (RPV) ou + (RAL) ou + (DRV) + (RTV)	1ª linha + (DTG) ou + (RAL) ou + (ATV) + (RTV) ou + (DRV) + (RTV) ou + (EFV) ou + (RPV)
	FTC + TAF (após 1º trimestre)	1ª linha + (DTG) ou + (RAL) ou + (DRV) + (RTV) 2ª linha + (EFV) ou + (RPV)	1ª linha + (DTG)	
	FTC + TDF	1ª linha + (DRV) + (RTV) 2ª linha + (EFV) ou + (RPV)	1ª linha + (EFV) ou + (ATV) 2ª linha + (RPV) ou + (RAL) ou + (DRV) + (RTV)	
NITR + II	3TC + DTG			
2 IP	LPV + RTV			
IP + COBI	DRV + COBI			
2 NITR + NNITR	EFV + FTC + TDF	2ª linha	1ª linha	2ª linha
	FTC + RPV + TDF	2ª linha	2ª linha	2ª linha
	FTC + RPV + TAF (após 1º trimestre)	2ª linha	1ª linha	2ª linha
II + 2 NITR	BIC + FTC + TAF			
	DTG + ABC + 3TC	1ª linha		1ª linha
II + COBI + 2 NITR	EVG + COBI + FTC + TAF ou TDF			

3TC – Lamivudina; ABC – Abacavir; ATV – Atazanavir; BHIVA – British HIV Association; BIC – Bictegravir; COBI – Cobicistat; DRV – Darunavir; DTG – Dolutegravir; EACS – European AIDS Clinical Society; EFV – Efavirenz; EVG – Elvitegravir; FTC – Emtricitabina; II – Inibidores da integrase; IP – Inibidores da protease; NITR – Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa; NNITR – Não-Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa; RAL – Raltegravir; RPV – Rilpivirina; RTV – Ritonavir; TAF – Tenofovir Alafenamida; TDF – Tenofovir Disoproxil Fumarato; US DHHS – United States Department of Health and Human Services; ZDV – Zidovudina

A TAR combinada durante a gravidez pode revelar-se ainda mais complexa em situações de resistência do vírus aos antirretrovirais, uma vez que a transmissão de mãe para filho se poderá tornar mais provável e as opções terapêuticas alternativas para a grávida encontram-se ainda, em grande parte, por estudar em termos de efetividade e segurança (80).

Relativamente ao panorama em Portugal, as diretrizes mais recentes publicadas são as “Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 2016 – Versão 1.0” da DGS, mas destas não consta o capítulo 9, intitulado “Saúde Reprodutiva e gravidez. Recomendações para prevenção da transmissão mãe-filho da infeção por VIH”, por este ter necessitado de revisão das diretrizes do ano anterior, que acabaram por nunca terem sido publicadas (82). As diretrizes portuguesas do ano anterior consideram que, dos regimes de primeira linha para mulheres grávidas infetadas com o VIH-1, devem constar 2 NITR (preferencialmente 3TC + ZDV ou FTC + TDF ou 3TC + ABC) em associação com um IP (LPV, SQV ou ATV) potenciados com RTV (83). No entanto, considerando as diretrizes mais recentes da EACS, da BHIVA e do US DHHS, verifica-se que o LPV e o SQV já não são princípios ativos considerados na TAR combinada à luz do conhecimento científico atual (21,35,55). Em situações em que a grávida apresenta uma carga viral elevada (superior a 100000 cópias de ARN/mL) aquando de um diagnóstico tardio de infeção pelo VIH após as 28 semanas de gestação, o RAL pode também ser uma opção terapêutica (83).

Atualmente a maioria das diretrizes a nível mundial, recomenda a associação FTC + TDF, com um terceiro agente antirretroviral ou uma associação de agentes, sendo esta tendência crescente em países de baixo e médio rendimento (84). No entanto, sabe-se que a associação 3TC + ZDV apresenta um risco significativamente menor de prematuridade (inferior a 34 semanas de gestação), de nados-mortos e de mortalidade neonatal, face à associação FTC + TDF (84).

O principal fator que poderá estar associado à preferência pela associação FTC + TDF é a administração de um único comprimido que contém estes princípios ativos em conjugação com outros antirretrovirais, em oposição à associação ZDV + 3TC que tem de ser tomada duas vezes por dia (84). Os custos associados à associação ZDV + 3TC são também menores, devido ao facto de terem sido dos primeiros agentes antirretrovirais a serem implementados no mercado, levando a que esta associação possa ser mais rentável em países em desenvolvimento (84).

As diretrizes do US DHHS são regularmente atualizadas desde a sua criação em 1994 com a mais recente evidência científica (85). Numa comparação entre as diretrizes publicadas pelo US DHHS entre os anos de 2008 e 2017 e os regimes de TAR combinada prescritos por médicos nos EUA no mesmo período, verificou-se que 49,5 % eram regimes preferenciais ou alternativos à data, 15,9 % eram regimes usados em circunstâncias preferenciais, 26,4 % não tinham evidência científica suficiente, 7,3 % não eram recomendados durante a gravidez e 0,9 % não eram mencionados nas diretrizes (85). As incongruências encontradas entre as diretrizes e as prescrições médicas devem-se possivelmente ao facto das mulheres grávidas não participarem em ensaios clínicos, levando a um desfasamento entre a saída de novos fármacos para o mercado e a elaboração de novas diretrizes (85).

As mulheres grávidas devem falar de todas as opções terapêuticas disponíveis com os seus obstetras e infeciologistas, para que a TAR combinada seja a mais adequada para si e para os seus filhos, dentro das diretrizes mais atuais e das opções disponíveis no mercado.

5. Profilaxia da transmissão no momento do parto

Muitas mulheres com infecção por VIH que entram em trabalho de parto não sabem que se encontram infetadas. A transmissão do VIH aos seus filhos no momento do parto encontra-se aumentada nestas mulheres, devido a cargas virais elevadas e existe ainda risco de prematuridade (86). A presença de uma eventual infecção por VIH é, muitas vezes, desconhecida em mulheres toxicodependentes que sejam utilizadoras de drogas injetáveis e partilhem as suas agulhas com outras pessoas (86). Os parceiros sexuais destas mulheres apresentam, por vezes, estes mesmos comportamentos de risco, pelo que, mulheres que tenham relações sexuais desprotegidas com pessoas infetadas por VIH ou que apresentem esse risco devem ser consideradas como tendo risco elevado de seropositividade para o vírus (86). Deve existir também uma especial atenção nas mulheres que tenham tido doenças recentes com sintomatologia inicial sugestiva de infecção recente pelo VIH, porque se encontram em risco de seroconversão, ou que tenham tido outras ISTs durante a gravidez (86). Por outro lado, mulheres que tenham viajado recentemente de zonas endémicas do VIH devem ser alvo de particular atenção, assim como, mulheres que tenham sido presas recentemente em estabelecimentos prisionais, por constituírem um ambiente de alto risco (86).

As indicações mais recentes para a realização do parto em mulheres com infecção pelo VIH não consideram a cesariana como metodologia preferencial, contrariamente a algumas diretrizes mais antigas, sendo a mesma consignada apenas em casos de complicações obstétricas da mulher ou na presença de uma elevada carga viral e forte possibilidade de infecção da criança (87). A cesariana continua, contudo, a ser um procedimento cirúrgico muito considerado em mulheres com infecção pelo VIH, não devido à própria infecção, mas possivelmente devido à maior incidência de outras patologias na gravidez (87).

Algumas das complicações obstétricas mais comuns em grávidas infetadas pelo VIH são as lesões da placenta provocadas pelo vírus e por outras infeções de origem bacteriana, uma vez que estas mulheres apresentam também um maior risco de infeções, nomeadamente as ISTs (87). Outros aspetos, como a mielossupressão provocada pela infecção crónica do VIH podem desencadear quadros de anemia e de trombocitopenia, que complicam muitas vezes o curso da gravidez (87). Este tipo de complicações pode também advir de outros comportamentos de risco, apresentados por muitas mulheres com infecção por VIH como a toxicodependência e relação sexual desprotegida (87).

Relativamente ao parto em mulheres com infecção pelo VIH, a cesariana é a metodologia preferencial para reduzir a probabilidade de transmissão vertical quando se desconhece se existe infecção da mulher no momento do parto, quando esta não se encontra a fazer TAR combinada ou quando esta é ineficaz (88). Em mulheres que apresentam uma boa adesão terapêutica, traduzida em contagens elevadas de células CD4⁺ e baixas cargas virais, a cesariana não é vantajosa relativamente ao parto vaginal no que diz respeito à diminuição da transmissão vertical (88). A cesariana é uma intervenção cirúrgica que pode trazer complicações tanto para a mãe, como para o recém-nascido, pelo que, quando realizada, devem estar reunidos todos os meios e condições de segurança necessárias (88). Em países em desenvolvimento onde existem menos recursos disponíveis, a realização de cesarianas deve ser bem ponderada, avaliando o risco-benefício de cada intervenção (88). Desta forma, é necessário atentar à situação clínica de cada mulher e aos recursos disponíveis, para que a probabilidade de transmissão vertical e os riscos associados a cesarianas sejam minimizados (88). É igualmente importante, respeitar a vontade da mulher relativamente ao tipo de parto que deseje, após lhe serem explicados todos os riscos e benefícios afetos ao parto vaginal e à cesariana (88).

Quando a carga viral é superior a 50 cópias de ARN/mL entre as semanas 34 e 36, a cesariana é o procedimento preferencial e, no momento do parto, o fármaco recomendado é a ZDV por via EV segundo as diretrizes da EACS (35). Outras recomendações consideram que o parto vaginal é apropriado quando a carga viral é igual ou inferior a 1000 cópias de ARN/mL (89).

A ZDV, por via, EV deve ser iniciada ainda no trabalho de parto e prolongada durante o parto, sendo a dose recomendada de 2 mg/Kg de peso corporal durante 1 hora, seguindo-se uma perfusão contínua de 1 mg/Kg de peso corporal até ao corte do cordão umbilical (83,90). Em situações em que há indicação para a realização de cesariana, a perfusão com ZDV, por via EV, deve ser administrada três a quatro horas antes do procedimento, uma vez que é quando a estabilidade da concentração celular é atingida (83,90). Por outro lado, em situações em que exista um falso sinal de parto, a ZDV, por esta via, deve ser interrompida, optando-se pela via oral (90).

Em situações em que as mulheres mantêm uma carga viral de 1000 cópias de ARN/mL ou inferior apesar de TAR combinada durante a gestação, o uso de ZDV por via EV no parto não é ainda suficientemente conclusivo e os clínicos devem avaliar o seu uso, em conformidade com outros fatores como a adesão terapêutica prévia da mulher e

a tolerância ao regime terapêutico instituído (83,89). No caso da TAR combinada durante a gestação não ser efetiva e existir uma carga viral superior a 1000 cópias de ARN/mL, os clínicos devem sugerir a marcação de uma cesariana antes das 38 semanas de gestação e aconselhar a administração de ZDV durante o parto (89). O uso de ZDV, por via EV, durante o parto não tem revelado incidência de problemas hematológicos nos recém-nascidos (91).

Em mulheres infetadas com o VIH-1, que nunca receberam TAR durante a gravidez, pode ser ponderada como alternativa a administração de 200 mg de NVP por via oral (86). A administração de NVP em dose única é uma opção viável, especialmente em países em desenvolvimento, onde a infeção por VIH é apenas detetada no momento do parto (92). Existem variantes genéticas conhecidas ao nível do gene que codifica para o CYP2B6, o responsável pelo metabolismo da NVP (92). Os polimorfismos mais relevantes, como a substituição de uma citosina por uma timina na posição 983, conhecida por aumentar o tempo necessário para ser atingida uma concentração inibitória mínima do vírus, não parecem levar a um ajuste de dose de NVP para portadoras desse mesmo polimorfismo (92).

Situações como a rutura prematura de membranas na gravidez requerem uma atuação rápida. Algumas evidências demonstram que mulheres grávidas com valores iguais ou inferiores a 1000 cópias de ARN/mL podem ter um parto vaginal, mesmo com uma rutura prematura de membranas prolongada antes do parto, mas quando o valor é superior a 1000 cópias de ARN/mL no momento do parto, não há ainda evidência científica que permita concluir se uma cesariana de emergência pode ser mais vantajosa na profilaxia da transmissão vertical do vírus relativamente ao parto vaginal (89).

6. Profilaxia da transmissão na amamentação

O aleitamento materno exclusivo durante os primeiros seis meses de vida é considerado como uma medida importante para o desenvolvimento saudável das crianças e para a redução da mortalidade infantil (93). A amamentação continua a ser incentivada na atualidade em países desenvolvidos, mas os profissionais de saúde devem aconselhar as mães com infecção por VIH a não amamentar e utilizar fórmulas especiais de leite (94). Apesar da não amamentação constituir uma medida que reduz a transmissão do VIH aos filhos na sua totalidade, muitas mães podem sentir-se comprometidas a nível psicológico por não amamentar, nomeadamente em países em desenvolvimento, devido ao estigma social ou ao difícil acesso a água potável que poderia ser usada para a preparação de fórmulas especiais de leite (94,95). Para além disto, o recurso a estas fórmulas especiais que visam substituir o aleitamento materno apresenta custos, podendo isto tornar-se importante em países em desenvolvimento onde existem poucas possibilidades económicas (94).

Para que ocorra transmissão do vírus para o bebé durante a amamentação, é necessário que o VIH tenha capacidade para atravessar o epitélio mamário e que seja capaz de manter a sua infecciosidade, enquanto o leite materno é ingerido e atravessa as membranas mucosas do filho (96). O epitélio mamário constitui uma barreira protetora contra a passagem de vários agentes patogénicos para o leite materno e, por isso, considera-se importante a compreensão dos mecanismos que permitem a passagem do VIH para o leite materno, bem como dos processos que modulam a resposta imunológica durante os primeiros meses de vida dos bebés de mães com infeção pelo vírus (96).

Os dois principais fatores associados à probabilidade de transmissão do VIH-1 através da amamentação são a duração da mesma e a carga viral presente no leite materno (95). A probabilidade de transmissão através do leite materno é de difícil determinação, uma vez que é difícil a sua distinção relativamente a uma infeção transmitida *in utero* ou durante o parto (95). As mães com VIH que, mesmo depois de explicados os riscos da amamentação, o pretendam fazer, devem manter uma boa adesão terapêutica durante todo o processo e um apertado controlo da sua carga viral (94). A suspensão da amamentação deve ser recomendada quando: a carga viral se torna detetável no sangue materno, o bebé, a mãe ou ambos tenham episódios gastrointestinais, como vómitos ou diarreia ou se observe a presença de lesões com sangue ou infeções nas mamas como mastites (94). Episódios de mastite subclínica, caracterizada por rácios de sódio/potássio elevados no

leite materno e formação de citocinas pro-inflamatórias, são capazes de exacerbar a permeabilidade de membranas, permitindo que partículas virais isoladas de VIH-1 passem para o leite materno (97). Para além destes fatores, a introdução de outros alimentos, para além do leite materno, pode aumentar o risco de transmissão do vírus, através de lesões nas mucosas orais, na orofaringe e/ou no trato gastrointestinal do bebé (95).

O VIH presente no leite materno, pode encontrar-se isoladamente, sob a forma de viriões, ou associado a células hospedeiras, como os macrófagos e as células T CD4⁺, quando o ADN viral se encontra já integrado na célula (98). Existe evidência científica de que os vírus associados a células têm um papel mais importante na transmissão da infeção por VIH-1 às seis semanas, do que aos seis meses após o início da amamentação (98). Por outro lado, os viriões de VIH-1 não associados a células, têm um papel mais importante na transmissão pós-natal mais tardia (98). Em ambas as situações, níveis elevados de vírus associados ou não a células no leite materno estão relacionados com uma maior transmissão às crianças durante o aleitamento (98). A maior transmissão durante as primeiras semanas após o parto, por vírus associados a células, é independente das contagens de células T CD4⁺ e da carga viral sérica (98). Esta pode ser explicada, pelo facto da TAR intervir ao nível da replicação viral e não impedir que as crianças ingiram células com ADN viral integrado (98).

Na atualidade, já são realizadas muitas análises durante a gravidez, com a finalidade de identificar uma possível infeção pelo VIH, contudo, a seronegatividade para o vírus durante a gravidez não permite excluir na totalidade uma possível transmissão do vírus durante a mesma ou no período pós-parto, pois a infeção pode ser adquirida durante a própria gravidez ou após a mesma (99). O risco de transmissão do VIH de mãe para filho é considerada significativamente superior em mães que adquirem a infeção no período pós-parto, do que em mães que já possuem uma infeção crónica, com um *odds ratio* de 2,9 (99). Este achado relaciona-se com o facto da probabilidade de transmissão do VIH de mãe para filho ser superior no período pós-parto, durante a amamentação, em comparação com a combinação desse mesmo período com o período da gestação (99).

Uma revisão sistemática da literatura e meta-análise, publicada em 2017 (93), concluiu que apenas 1,1 % das mulheres que se encontravam a realizar TAR combinada desde a primeira metade da sua gravidez, tendo sido recomendadas a amamentar os seus filhos durante seis meses transmitiram o VIH aos seus filhos exclusivamente no período pós-natal.

Um estudo realizado durante o período de amamentação, pretendeu avaliar as diferenças entre a utilização exclusiva de regimes de TAR combinada nas mães durante a amamentação e a utilização exclusiva de NVP em doses pediátricas nos seus filhos como medida profilática da transmissão do VIH-1 (100). No seu conjunto, os regimes exclusivos de TAR combinada, para as mães e os regimes exclusivos de NVP em doses pediátricas, para os bebés após o parto, revelaram uma taxa de transmissão do VIH-1 de apenas 0,6 % e de 0,9 % aos 12 e 24 meses após o nascimento, respetivamente (100). A descontinuação do estudo foi muito baixa, tendo-se registado uma incidência de toxicidade de 1 % nas mulheres e de 2 % nas crianças (100).

7. Monitorização da patologia e da terapêutica

As diretrizes que visam a monitorização da carga viral de mulheres grávidas durante a gestação são ainda muito limitadas, em contraste com as existentes para a população em geral (101). De forma a garantir que a transmissão vertical seja minimizada, é importante que a testagem da serologia para o VIH seja determinada, tanto em mulheres que pretendam engravidar, como em mulheres gestantes que desconheçam a sua serologia para o vírus. De acordo com o *New York State Department of Health AIDS Institute*, considera-se importante que a testagem de mulheres grávidas seja universal, ocorra o mais precocemente possível na gestação e que a mesma seja também garantida no terceiro trimestre da gravidez (102). É ainda relevante a testagem para a serologia do VIH sempre que uma mulher grávida ou no pós-parto apresente sintomas de infeção aguda para o vírus, uma vez que esta infeção pode ocorrer durante a gestação ou durante o período de amamentação (102). A introdução da PrEP durante a gravidez pode também ser considerada em mulheres cuja serologia para o VIH se revela negativa durante a gestação, mas se encontram em risco de contrair o vírus durante a gravidez ou no período de amamentação (102).

Para que a testagem da seropositividade para o VIH ocorra com sucesso durante a gravidez, a sensibilidade do teste, a sua especificidade e o seu valor preditivo são as características mais importantes para um resultado fiável (103). Os testes mais comuns usados para estabelecimento de um diagnóstico de VIH são o *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) em combinação com o *Western Blot* (103). Proceder-se então à realização de um teste ao soro da mulher grávida através da técnica ELISA e em caso de seropositividade, a mesma técnica é aplicada numa amostra de soro, de forma a que o ensaio seja duplamente confirmado (103). No entanto, o diagnóstico efetivo de infeção por VIH apenas ocorre quando esta mesma amostra que deu positivo no ensaio ELISA duplamente confirmada é submetida à técnica *Western Blot* e a seropositividade é novamente confirmada (103). O diagnóstico da infeção pelo VIH pode ocorrer através da deteção de partículas ou componentes virais, como o p24 ou através da identificação de anticorpos contra o vírus (104).

Atualmente existem quatro gerações diferentes de imunoensaios enzimáticos que permitem a deteção do VIH. Os ensaios de primeira geração permitem a deteção de IgG humana acoplada a lisados virais de fase sólida, enquanto os ensaios de segunda geração são em tudo semelhantes aos da primeira, mas com a adição de proteínas virais do VIH

sintéticas ou recombinantes que visam reduzir o tempo necessário para detecção do vírus após uma infecção aguda (105,106). Já os testes de terceira geração permitem o uso de técnicas como o ensaio ELISA *sandwich* antígeno-anticorpo-antígeno e os de quarta geração são semelhantes aos de terceira, com a adição da detecção do antígeno p24 do VIH (105,106). Os testes de terceira e de quarta geração permitem a detecção de IgG e de imunoglobulina M (IgM) para o VIH (106). Branson e Stekler (2012) (106), consideram importante, que a testagem ao VIH seja inicialmente efetuada, com recurso a uma técnica de imunoensaio enzimático de terceira ou quarta geração e, em caso de reatividade para o VIH, deve ser realizado um segundo teste de imunoensaio enzimático de segunda geração. Se ambos derem positivo, é estabelecido o diagnóstico de infecção pelo VIH, mas se o segundo der negativo, é necessária a realização de um novo teste para determinação de ARN viral através de uma técnica derivada da *polymerase chain reaction* (PCR) (106). Este algoritmo foi estabelecido tendo em consideração não apenas o tipo de componente detetado por cada um destes testes, mas também o seu período de janela, que difere entre eles (106).

A determinação da carga viral é um elemento importante da monitorização da TAR combinada e permite identificar fatores como a progressão da doença, a adesão à terapêutica e o aparecimento de resistências através de técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, como as técnicas baseadas em PCR. Os resultados relativos à carga viral, uma vez transmitidos às mulheres grávidas, permitem a implementação de ações como o aconselhamento da adesão à terapêutica e a recomendação de novas análises, em utentes que apresentem uma carga viral elevada (107).

Verificou-se que mulheres que iniciam a TAR combinada durante a gravidez, apresentam uma menor supressão viral relativamente às mulheres que iniciam antes da gestação, sendo por isso importante avaliar a existência de um possível diagnóstico e a avaliação da carga viral previamente à gestação em mulheres com infecção pelo VIH, nas consultas de planeamento familiar e a continuação desta avaliação ao longo da gestação (107).

Para além da carga viral, a monitorização das células T CD4⁺ constitui um outro elemento importante da monitorização da infecção por VIH-1, uma vez que permite identificar o grau de imunodeficiência, a implementação de regimes diferenciados de TAR combinada e a melhoria do sistema imunitário (108,109). A diminuição do número de células CD4⁺ é uma consequência direta do processo infeccioso e apresenta uma relação de proporcionalidade inversa com o aparecimento de outras patologias associadas ao

VIH-1, como o aparecimento de infeções oportunistas (108). Aconselha-se que todos os doentes que apresentem uma contagem de células CD4⁺ inferior a 200 células/ μ L iniciem o tratamento profilático para infeções oportunistas geralmente associadas à infeção por VIH (108). A supressão incompleta da carga viral do VIH-1 resulta numa menor recuperação da imunidade e das células CD4⁺ (108).

7.1. Período pré-concepcional

O planeamento familiar é uma componente importante dos cuidados prestados às mulheres que pretendam engravidar. Segundo a norma n° 02/DSMIA de 16/01/2006 da DGS (110), deve ser realizado rastreio para deteção de infeção pelo VIH no período pré-concepcional de todas as mulheres que pretendam engravidar, sendo também recomendado o rastreio de outras doenças infecciosas como a toxoplasmose, a sífilis e a infeção por citomegalovírus.

7.2. Período pré-parto

Com base numa população de mulheres grávidas sul-africanas, infetadas pelo VIH, que iniciaram a TAR neste período, foi implementado um modelo matemático, com a finalidade de prever o melhor momento para monitorizar a carga viral da mulher durante a gestação, tendo por base a previsão da carga viral no momento do parto (101). Para esta monitorização, foram estudadas várias estratégias, que incluíam apenas uma monitorização da carga viral, em função do momento de início da TAR implementada ou em função da própria gravidez (101). Para auxiliar nesta análise, foram ainda tidas em conta, as monitorizações da carga viral em períodos prévios ao início da TAR (101). Neste estudo, o período ótimo registado para a monitorização única da carga viral foi às 20 semanas após início da TAR, contudo, apenas 50 % das mulheres grávidas seriam elegíveis para essa monitorização, devido ao facto de a terapêutica ser iniciada já numa fase tardia da gravidez em muitas situações e o parto já ter ocorrido (101). Tendo em consideração as características próprias da gravidez, verificou-se que a testagem às 36 semanas de gestação constitui a melhor altura para a realização da monitorização única para determinação da carga viral, uma vez que, 91 % das mulheres grávidas estariam em condições para ser testadas nesta altura (101).

Nos EUA, em particular no estado da Flórida, aquele que regista o maior número de diagnósticos de VIH por ano, a testagem para o vírus ocorre o mais precocemente possível após o início da gravidez, e as mulheres infetadas são incentivadas à respetiva monitorização no terceiro trimestre da gravidez (111). Quando existe ausência de testagem para o VIH durante toda a gravidez, esta é feita no momento da admissão para o parto numa unidade de saúde (111). Apesar de existirem diretrizes bem definidas para a monitorização de mulheres grávidas com infeção por VIH nos EUA, cerca de 10 % destas mulheres não são monitorizadas segundo as recomendações (111).

Em Portugal, a DGS recomenda a testagem serológica para o VIH em mulheres grávidas, sempre após consentimento prévio, em dois períodos distintos (112). Independentemente da determinação serológica primária para o VIH ter ocorrido antes das 14 semanas de gestação, uma segunda avaliação serológica deve ser realizada às 32 semanas (112). Nas situações em que a mulher grávida nunca tenha realizado nenhum teste para o VIH durante a gestação, deve ser realizado um teste rápido no momento do trabalho de parto, com consentimento da mulher (112).

Mulheres grávidas com infeção pelo VIH, independentemente do momento da sua deteção, devem ser submetidas a monitorizações adicionais na gravidez, quer à monitorização da carga viral para determinar o sucesso da terapêutica, quer à contagem de células T CD4⁺ para determinar a progressão da doença, sendo, por isso, essencial a realização deste tipo de procedimentos nestas grávidas (104).

Os momentos adequados para a monitorização da carga viral durante a gravidez variam consideravelmente, dependendo das diretrizes de cada país (113). Atualmente, de acordo com um estudo de simulação para a monitorização da carga viral durante a gravidez e período pós-parto, verificou-se que a altura ideal para a testagem na gestação ocorre às 36 semanas, sendo aproximadamente 90 % das mulheres grávidas abrangidas neste momento (113). No entanto, mesmo com a existência destas diretrizes, os resultados obtidos poderão não ser suficientemente fidedignos, devido ao período de janela em causa, e porque algumas mulheres poderão nem ser testadas na sequência de partos prematuros (113). Quando é descoberta a infeção na gravidez, a monitorização da carga viral deve ser realizada 2 a 4 semanas após o início da TAR combinada, com um maior espaçamento no futuro e a monitorização das células T CD4⁺ deve ocorrer de 3 em 3 meses (104). Em Portugal, as diretrizes para monitorização da carga viral indicam que esta deve ser realizada em cada trimestre para mulheres que iniciaram TAR combinada previamente à gravidez e às 35-36 semanas de gestação para planear o parto (83). Durante

o curso da gravidez, devem ser realizadas outras análises, como a avaliação da função renal e hepática, o hemograma e a contagem de plaquetas (104).

A realização de ecografias deve ocorrer de forma regular e os testes de diagnóstico invasivos como a amniocentese devem ser evitados até que a serologia da mulher para o VIH seja conhecida, devido ao risco de uma possível ruptura de membranas (104). Em caso de seropositividade para o vírus, estas técnicas devem ser restringidas para situações em que a mulher grávida apresente uma carga viral inferior a 50 cópias de ARN/mL (104).

7.3. Período do parto

Apesar de atualmente já existir uma boa gestão do diagnóstico de infeções como o VIH durante o período da gravidez e da consequente monitorização da patologia e da terapêutica, registam-se ainda situações em que o diagnóstico é apenas realizado no momento do parto.

A administração de ZDV durante o momento do parto depende dos níveis da carga viral da mulher grávida. Quando o diagnóstico de infeção por VIH ocorre durante o trabalho de parto ou durante o parto, se a carga viral da mulher grávida for superior a 1000 cópias de ARN/mL, é recomendada a administração de ZDV (21). Para situações em que a carga viral é igual ou inferior a 1000 cópias de ARN/mL, a ZDV pode ser considerada se existirem mais de 50 cópias de ARN/mL (21). Todavia, não é recomendada a administração de ZDV durante o parto, se a carga viral for igual ou inferior a 50 cópias de ARN/mL (21).

A indução do parto pode ser considerada quando a carga viral é igual ou inferior a 1000 cópias de ARN/mL, mas deve ser evitada quando a carga viral é superior a esse número de cópias (21). O uso de instrumentos como o fórceps ou extratores de vácuo deve ser evitado em mulheres com carga viral superior a 50 cópias de ARN/mL (21).

As mulheres que apresentem ruptura prematura de membranas e supressão viral no momento do parto (valores inferiores a 50 cópias de ARN/mL) não necessitam de cesariana de emergência, uma vez que o risco de transmissão aos seus filhos é considerado baixo (21).

7.4. Período pós-parto

Muitas mulheres, principalmente afro-americanas, da região sul dos EUA, apresentam níveis inadequados de supressão viral, pelo que é fundamental a sua retenção nos cuidados de saúde no período pós-parto, embora isso possa ser difícil devido a diversos fatores (114). Alguns dos fatores apontados são (114): a perda de cobertura de seguros, as dificuldades de transporte para os locais de saúde, a perda de ligação com esses mesmos locais após o parto, o maior período de tempo dedicado ao cuidado dos recém-nascidos e a diminuição da disponibilidade para ir a consultas. No sentido de ultrapassar alguns destes fatores, programas em regime de ambulatório que permitam o seguimento de mulheres grávidas, podem constituir uma boa abordagem, nomeadamente contactos presenciais ou telefónicos, disponibilização de transportes para as consultas e flexibilidade dos respetivos horários (114). Desta forma, as visitas de seguimento das mães com infeção por VIH e as suas crianças poderiam ser feitas garantindo o mesmo transporte, nos mesmos dias e nos mesmos locais (114). Todas estas medidas são benéficas para o seguimento destas mulheres a longo prazo (114).

O panorama em Moçambique aparenta também uma perda significativa do seguimento de mães com infeção por VIH no período pós-parto, assim como dos seus filhos (115). É expectável que uma mulher tenha uma consulta com o seu filho até 28 dias após o seu nascimento (115). No entanto, em muitas situações, as crianças de mães seropositivas para o VIH não são referenciadas para consultas de crianças de risco e, por isso, estas crianças não têm acesso a um teste de PCR para o VIH, não iniciando profilaxia (115). Existem registos que cerca de 76 % das crianças que testaram positivo para infeção por VIH (teste de PCR) não iniciaram TAR, em grande parte devido à falta de seguimento e a algumas mães destas crianças não terem chegado a receber os seus testes de PCR (115). Constata-se que a perda de seguimento de muitos destes casos se deve às demoras na marcação de consultas e na receção de resultados (115).

7.4.1. Mulher

Existe o risco de ocorrer um aumento dos níveis da carga viral, no período pós-parto da mulher com infeção por VIH, a tomar TAR durante a gestação (116,117). Num estudo publicado em 2015 (116), verificou-se que a probabilidade do aumento da carga viral de valores indetetáveis no final da gravidez (inferiores a 50 cópias de ARN/mL) para

valores superiores a 200 cópias de ARN/mL, em mulheres a tomar TAR combinada no momento da concepção, ao fim de 1, 3 e 6 meses após o parto foi de 1,1 %, 5,9 % e 8,6 %, respetivamente, comparativamente com os valores registados no grupo controlo de mulheres não grávidas (0,9 %, 2,2 % e 4,5 %, respetivamente). Representa no total, um aumento na carga viral de 50 cópias de ARN/mL para 200 cópias de ARN/mL em 10,7 % nas mulheres pós-parto, face aos 7,4 % registados no grupo controlo, sendo esse risco ainda superior em mulheres que iniciaram a TAR combinada durante a gravidez (116). Verificou-se ainda um aumento da carga viral de valores inferiores a 50 cópias de ARN/mL no período final da gravidez, para valores superiores a 200 cópias de ARN/mL ao fim de 1, 3 e 6 meses após o parto em 1,9 %, 27 % e 35 % das mulheres que iniciaram a TAR combinada durante a gestação, respetivamente, quando comparados com os 1,1 %, 3,0 % e 4,8 % registados nos mesmos momentos, no grupo controlo de mulheres não grávidas (116). O risco do aumento da carga viral poderá estar associado a uma baixa adesão à terapêutica após a gestação sendo esta mais acentuada em mulheres mais jovens (116). Para além do risco de aumento da carga viral ser mais elevado no período pós-parto, ele é também superior em mulheres mais jovens (117).

O acompanhamento médico da mulher no período pós-parto é fundamental, de forma a que a sua carga viral seja monitorizada, permitindo garantir a adesão e a efetividade da sua terapêutica, bem como evitar a presença de resistências (116,117).

7.4.2. Recém-nascido/bebé

O primeiro passo para o diagnóstico precoce da infeção por VIH numa criança é conhecer se a mãe é seropositiva para o VIH (118). Em crianças com menos de 18 meses, são utilizados testes que identificam os ácidos nucleicos do vírus, não sendo contempladas as análises serológicas, devido à passagem de anticorpos anti-VIH de mães para filhos durante o terceiro trimestre da gestação e porque se mantêm durante os primeiros meses de vida (118,119).

Após um resultado negativo da criança, esta deve ser continuamente testada no futuro, até ao término da amamentação, embora, atualmente, existam ainda muitas perdas de seguimento de crianças de mães com infeção por VIH (118).

Quando existe um baixo risco de infeção perinatal, a profilaxia com TAR combinada no recém-nascido não é dispensável e deve ser mantida até às 4 ou 6 semanas de vida, dependendo do risco associado (120). Considera-se profilaxia neonatal a

administração de pelo menos um fármaco de TAR a crianças sem um diagnóstico confirmado de VIH, de forma a diminuir o risco de transmissão (120).

A nível profilático, a terapêutica recomendada para o recém-nascido com baixo risco de infeção é a ZDV durante 4 semanas, enquanto nos recém-nascidos de risco elevado é recomendada TAR combinada durante 6 semanas com a associação de ZDV com 3TC e adição de NVP ou RAL (21). Segundo a EACS a terapêutica preferencial para crianças até aos 4 meses de idade com infeção por VIH consiste na associação de ZDV com 3TC em adição a LPV potenciado com RTV, adição de NVP ou de RAL (35). A partir dos 4 meses de idade até aos 3 anos a associação de ABC com 3TC em adição ao DTG é preferencial, podendo os regimes anteriores ser utilizados como alternativas (35).

A testagem para identificação de ácidos nucleicos do VIH deve ser realizada, após o nascimento, aos 14 dias, 4 semanas, 4 e 8 meses de idade em crianças que apresentem um elevado risco de infeção (120). Um resultado positivo deve ser confirmado com um novo teste e se este se mantiver positivo, a criança deve ser encaminhada para um pediatra especialista na gestão da infeção por VIH na criança (120). Os primeiros testes de anticorpos devem ser realizados após os 18 meses de idade, devido à possibilidade da presença de anticorpos anti-VIH maternos em circulação (118–120). Desta forma, um resultado negativo para identificação de ácidos nucleicos do VIH, seguido de um teste de anticorpos negativo para o vírus confirma que a criança não se encontra infetada com o VIH, embora outros especialistas consideram que um teste de anticorpos com um resultado negativo após os 12 meses de idade é indicativo de ausência de infeção (120). Se se registar um resultado positivo de anticorpos para o vírus após os 12 meses de idade, não se considera necessariamente que a criança esteja infetada e é realizada uma nova testagem aos 18 meses, que indicará se existiu ou não uma seroconversão (120).

Atualmente, para facilitar o seguimento das crianças e das suas mães, foram desenvolvidas metodologias que permitem a análise e a apresentação dos resultados de forma imediata, possibilitando a respetiva deteção do vírus e da carga viral (118,119). Uma importante vantagem destes recursos é poderem ser utilizados em outros contextos, que não o hospitalar, como por exemplo, os centros de saúde, constituindo a administração de vacinas às crianças de mães com infeção pelo VIH, um momento oportuno para a sua utilização (119). No entanto, é relevante uma avaliação prévia do risco/benefício destes recursos, dado que, o seu manuseamento não exige pessoal especializado, existindo a possibilidade de ocorrerem erros pré-analíticos ou de documentação e registo (119).

Além disso, em países em desenvolvimento é necessária a implementação de cadeias de distribuição eficientes destes recursos, embora os custos adicionais da sua implementação nos cuidados de saúde locais possam nem sempre ser suportáveis, face às metodologias já existentes (119). Assim, a utilização de tecnologias que permitem a identificação do VIH e a determinação da carga viral de forma imediata, constituem boas opções adicionais aos algoritmos de testagem implementados em cada país, abrangendo períodos mais longos durante a amamentação (119).

A contagem total de células CD4⁺ é superior em crianças saudáveis, face aos adultos, tornando-se os valores idênticos por volta dos seis anos de idade (121,122). Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), os diferentes estadios da infeção por VIH em crianças com idade inferior a um ano, dependem da contagem de linfócitos T CD4⁺, como nos adultos (122). O estágio 3 é indicativo de SIDA e, nas crianças com idade inferior a um ano, ocorre quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ é inferior a 750 células/ μ L (122). No caso dos indivíduos adultos, o diagnóstico de SIDA é realizado quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ é inferior a 200 células/mL (122). Contudo, a SIDA pode também ser diagnosticada em crianças, na presença de uma doença oportunista que apresente relação com a infeção por VIH, independentemente da contagem de linfócitos T CD4⁺ e na ausência de um teste negativo para infeção por VIH, seguido de outro que indique serologia positiva (estádio 0) (122). Quando não é possível proceder à contagem de linfócitos T CD4⁺, pode ser usada como alternativa, a percentagem de linfócitos T CD4⁺, possibilitando um diagnóstico de SIDA em crianças com menos de um ano de idade, se este valor for inferior a 26 % (122).

Por outro lado, a OMS sugere a percentagem de células CD4⁺ como a forma principal de avaliar a evolução da doença em crianças mais jovens e define o diagnóstico de doença severa em crianças com menos de 11 meses de idade com um valor inferior a 25 % (121). A tabela 7.1. apresenta os diversos estadios da infeção por VIH nos primeiros anos de vida em função das células CD4⁺.

Tabela 7.1. – Valores de referência relativos às células CD4⁺ para as diversas faixas etárias após o nascimento (121,122).

Estádios	CDC (células/ μ L (% linfócitos T CD4 ⁺))			Estádios	OMS (células/ μ L (% células CD4 ⁺))			
	< 1 ano	1-5 anos	\geq 6 anos		< 11 meses	12-35 meses	36-59 meses	> 5 anos
Estadio 0				Estadio 1	(>35)	(>30)	(>25)	>500
Estadio 1	\geq 1500 (\geq 34)	\geq 1000 (\geq 30)	\geq 500 (\geq 26)	Estadio 2	(30-35)	(25-30)	(20-25)	350-499
Estadio 2	750-1499 (26-33)	500-999 (22-29)	200-499 (14-25)	Estadio 3	(25-29)	(20-24)	(15-19)	200-349
Estadio 3 (SIDA)	<750 (<26)	<500 (<22)	<200 (<14)	Estadio 4 (SIDA)	(<25)	(<20)	(<15)	<200

CDC – Centers for Disease Control and Prevention; OMS – Organização Mundial de Saúde; SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

8. Impacto da COVID-19 na mulher grávida com VIH e nos seus filhos

A *coronavirus disease 2019* (COVID-19), gerada pelo *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) afetou os sistemas de saúde a nível mundial, incluindo o acesso das mulheres grávidas com VIH a estes mesmos sistemas (123).

Segundo os dados reportados por Kumar e Mangla em 2021 (123), a pandemia de COVID-19 contribuiu para um maior número de infeções em recém-nascidos, uma vez que os orçamentos alocados ao tratamento da infeção por VIH, em cada país, passaram a ser desviados para o tratamento da COVID-19.

Na África Subsariana, a previsão aponta para uma redução de 21 % nos cuidados profiláticos da transmissão de mãe para filho, um aumento de 77 % de novas infeções pediátricas por VIH e uma redução de 35 % na TAR fornecida a crianças após uma interrupção dos serviços prestados durante três meses, seguidos de três meses com prestação dos serviços a 50 % (124). Neste contexto, considera-se que a pandemia provocada pelo SARS-CoV-2, possa ter aumentado o número de novas infeções pediátricas por VIH (124).

Nos EUA, a deslocação de esforços para a pandemia de COVID-19, fez com que muitas mulheres grávidas com VIH, com a aproximação do parto, preferissem realizá-lo em casa, devido aos receios a um eventual mau acesso aos cuidados de saúde hospitalar e a receberem fracos cuidados (125). Nestas situações, considera-se importante que seja explicado às mulheres grávidas com VIH que a sua situação particular é considerada de risco e que, mesmo que estas decidam realizar o parto em casa, existem medidas que podem ser aplicadas para diminuir o risco e planos de contingência para situações de emergência (125). As mulheres com infeção por VIH devem realizar um plano estratégico com os seus médicos, de forma a que sejam explicadas todas as medidas hospitalares de proteção contra a COVID-19 no caso de um parto realizado em ambiente hospitalar (125).

Atualmente ainda não se sabe muito sobre o impacto de uma co-infeção da mulher grávida com VIH e SARS-CoV-2, nem sobre as eventuais consequências para os seus filhos. Apenas nos próximos anos será possível prever com exatidão o real impacto da pandemia de COVID-19 nas pessoas com infeção pelo VIH, nomeadamente ao nível dos serviços de assistência a mulheres grávidas com infeção pelo vírus, bem como aos seus filhos. Até lá, os serviços de saúde de cada país devem continuar a providenciar estratégias que permitam garantir uma maior segurança das pessoas com infeção pelo

VIH, para que estas possam continuar a usufruir da assistência prestada pelos serviços de saúde para a monitorização e tratamento da sua infeção.

9. Conclusão

Ao longo dos anos, a investigação no âmbito do VIH/SIDA tem sido amplamente desenvolvida, permitindo que, na atualidade, as pessoas possuam uma infeção crónica de fácil controlo, garantindo o prolongamento das suas vidas com uma maior qualidade. Grande parte destes esforços focaram-se no desenvolvimento das classes terapêuticas que permitiram o controlo da infeção nos diversos pontos do ciclo de infeção viral. Os avanços na área da prevenção, como os programas de troca de agulhas e seringas e os métodos contraceptivos contribuíram para um menor número de infeções ao longo dos anos por via sanguínea e sexual. No entanto, os estudos realizados na área da profilaxia da transmissão de mãe para filho durante a gestação e no período pós-parto são ainda limitados.

As classes terapêuticas utilizadas para o controlo da infeção por VIH-1 na gravidez são semelhantes às prescritas em mulheres não grávidas, mas os regimes terapêuticos de eleição devem ser adaptados ao volume de distribuição e devem ter em conta a carga viral, o número de células CD4⁺ e a teratogenicidade. Na infeção por VIH-2, as opções terapêuticas na mulher grávida são em tudo semelhantes, à exceção dos NNITR, que não são efetivos devido às características deste vírus. As diretrizes evidenciadas na literatura demonstram também a heterogeneidade de opções terapêuticas atualmente disponíveis, levando a que cada instituição de saúde utilize toda esta evidência para elaborar as suas orientações relativas à prescrição destes medicamentos.

A evidência científica relativa à profilaxia na amamentação é ainda controversa, existindo autores que consideram que a mesma pode ser instituída mesmo em mães com infeção por VIH que apresentem uma boa adesão terapêutica, embora a não amamentação continue a ser a opção mais segura.

É essencial a testagem da serologia para o VIH em utentes nas quais ela não tenha sido efetuada, assim como a determinação da carga viral e do número de células T CD4⁺ em mães e filhos com serologia positiva para o vírus, de modo a que a gravidez e amamentação decorram de forma segura e sem complicações, tanto para as mães, como para os filhos. Os testes empregues para a determinação do vírus são idênticos em ambas as populações em termos de metodologia, mas a determinação do número de células CD4⁺ em caso de infeção deve ser adequada a cada faixa etária, dadas as variações específicas de cada idade.

A gestão da TAR combinada em mulheres grávidas e nos seus futuros filhos é complexa e contempla muitas variáveis, sendo por isso necessária uma investigação mais

alargada em torno desta problemática, de forma a minimizar o número de novos diagnósticos em recém-nascidos e ao longo dos primeiros anos de vida.

As mulheres grávidas devem ter um acompanhamento especializado durante a gestação por infeciologistas, obstetras e farmacêuticos, bem como os seus filhos após o parto, para que a infecção seja evitada e, caso isso não seja possível, o seguimento destas crianças e a implementação da sua terapêutica seja efetiva e o mais segura possível.

10. Referências bibliográficas

1. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. *Eur J Immunol* [Internet]. 2007;37(S1):94–102. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.200737441>
2. Makvandi-Nejad S, Rowland-Jones S. How does the humoral response to HIV-2 infection differ from HIV-1 and can this explain the distinct natural history of infection with these two human retroviruses? *Immunol Lett* [Internet]. 2015;163(1):69–75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.10.028>
3. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10148):685–97. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618313114?via%3Dihub>
4. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2011;1(1):1–22. Disponível em: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/1/1/a006841>
5. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* (80-) [Internet]. 2014;346(6205):56–61. Disponível em: https://www.science.org/doi/10.1126/science.1256739?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub 0pubmed
6. Eckard AR, Kirk SE, Hagood NL. Contemporary Issues in Pregnancy (and Offspring) in the Current HIV Era. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2019;16(6):492–500. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11904-019-00465-2>
7. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on HIV 2016-2021: Toward Ending AIDS [Internet]. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246178/1/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf?ua=1%0Afile:///C:/Users/Harrison/Desktop/Consult/Mubaric/A1/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf>
8. Dude AM, Miller ES, Garcia PM, Yee LM. Unintended pregnancy and viral suppression in pregnant women living with HIV. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021;3(2):1–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100300>
9. Carter J, Saunders V. *Virology: Principles and Applications*. 1st Editio. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
10. Mukherjee S, Boutant E, Réal E, Mély Y, Anton H. Imaging Viral Infection by Fluorescence Microscopy: Focus on HIV-1 Early Stage. *Viruses* [Internet]. 2021;13(2):1–25. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/2/213>

11. Dharan A, Campbell EM. Teaching old dogmas new tricks: recent insights into the nuclear import of HIV-1. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2022;53:1–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101203>
12. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Distúrbios associados ao sistema imune. In: *Microbiologia*. 12^a. Porto Alegre: Artmed Editora, Ltda; 2017. p. 515–47.
13. Eisele E, Silliciano RF. Redefining the Viral Reservoirs That Prevent HIV-1 Eradication. *Immunity* [Internet]. 2012;37(3):377–88. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761312003767?via%3Dihub>
14. Belachew A, Tewabe T, Malede GA. Prevalence of vertical HIV infection and its risk factors among HIV exposed infants in East Africa: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Health* [Internet]. 2020;48:1–11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572247/>
15. Gonzalez SM, Aguilar-Jimenez W, Su RC, Rugeles MT. Mucosa: Key Interactions Determining Sexual Transmission of the HIV Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2019;10(FEB). Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00144/full>
16. Eakle R, Venter F, Rees H. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) in an era of stalled HIV prevention: Can it change the game? *Retrovirology* [Internet]. 2018;15:1–10. Disponível em: <https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-018-0408-3>
17. Wang SC, Maher B. Substance Use Disorder, Intravenous Injection, and HIV Infection: A Review. *Cell Transplant* [Internet]. 2019;28(12):1465–71. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0963689719878380?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub 0pubmed
18. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017;5(12):e1192–207. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X17303753?via%3Dihub>
19. Weissman J, Kanamori M, Dévieux JG, Trepka MJ, De La Rosa M. HIV risk reduction interventions among substance-abusing reproductive-age women: A systematic review. *AIDS Educ Prev* [Internet]. 2017;29(2):121–40. Disponível em: <https://guilfordjournals.com/doi/10.1521/aeap.2017.29.2.121>
20. Stover J, Glaubius R, Mofenson L, Dugdale CM, Davies MA, Patten G, et al. Updates to the Spectrum/AIM model for estimating key HIV indicators at national and subnational levels. *Aids* [Internet]. 2019;33(Suppl 3):S227–34. Disponível em:

https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2019/12153/updates_to_the_spectrum_aim_model_for_estimating.4.aspx

21. Office of AIDS Research Advisory Council. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States [Internet]. United States of America: HHS Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission; 2022. A1-I3 p. Disponible em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>
22. Saleem HT, Narasimhan M, Denison JA, Kennedy CE. Achieving pregnancy safely for HIV-serodiscordant couples: a social ecological approach. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2017;20(Suppl 1):18–23. Disponible em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7448/IAS.20.2.21331>
23. Haberlen SA, Narasimhan M, Beres LK, Kennedy CE. Integration of Family Planning Services into HIV Care and Treatment Services: A Systematic Review. *Stud Fam Plann* [Internet]. 2017;48(2):153–77. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516228/>
24. Savasi V, Mandia L, Laoreti A, Cetin. I. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2013;19(2):136–50. Disponible em: <https://academic.oup.com/humupd/article/19/2/136/581167?login=true>
25. Marinda ET, Moulton LH, Humphrey JH, Hargrove JW, Ntozini R, Mutasa K, et al. In utero and intra-partum HIV-1 transmission and acute HIV-1 infection during pregnancy: Using the BED capture enzyme-immunoassay as a surrogate marker for acute infection. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2011;40(4):945–54. Disponible em: <https://academic.oup.com/ije/article/40/4/945/683992?login=true>
26. Taha TE, James MM, Hoover DR, Sun J, Laeyendecker O, Mullis CE, et al. Association of recent HIV infection and in utero HIV-1 transmission : Findings from the PEPI-Malawi trial. *AIDS* [Internet]. 2012;25(11):1357–64. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263827/>
27. Douglas AO, Martinez DR, Permar SR. The Role of Maternal HIV Envelope-Specific Antibodies and Mother-to-Child Transmission Risk. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1–6. Disponible em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01091/full>
28. Mouafo LCM, Dambaya B, Ngoufack NN, Nkenfou CN. Host molecular factors and viral genotypes in the motherto-child HIV-1 transmission in sub-Saharan Africa. *J Public Health Africa* [Internet]. 2017;8(1):16–22. Disponible em: <https://publichealthinafrica.org/index.php/jphia/article/view/594>
29. Yampolsky M, Shlakhter O, Deng D, Kala S, Walmsley SL, Murphy KE, et al. Exploring the impact of HIV infection and antiretroviral therapy on placenta morphology. *Placenta* [Internet]. 2021;104:102–9. Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400420304574>

30. Ahmad N, Ahmad AN, Ahmad SN. Features of Maternal HIV-1 Associated with Lack of Vertical Transmission. *Open Virol J* [Internet]. 2017;11:8–14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388788/>
31. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global AIDS Update - Confronting Inequalities: Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2021. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-global-aids-update>
32. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2021: 2020 data [Internet]. Pharris A, Kuckuhidze G, editors. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; WHO Regional Office for Europe; 2021. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2021-2020-data>
33. Direção-Geral da Saúde, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infecção VIH e SIDA em Portugal - 2020 [Internet]. DGS/INSA. Lisboa; 2020. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/relatorio-infecao-vih-e-sida-em-portugal-2020/>
34. Cerveny L, Murthi P, Staud F. HIV in pregnancy: Mother-to-child transmission, pharmacotherapy, and toxicity. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2021;1867(10):1–15. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443921001393?via%3Dihub>
35. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines: Version 11.0 [Internet]. 11th editi. Brussels: European AIDS Clinical Society; 2021. Disponível em: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
36. Astawesegn FH, Stulz V, Conroy E, Mannan H. Trends and effects of antiretroviral therapy coverage during pregnancy on mother-to-child transmission of HIV in Sub-Saharan Africa. Evidence from panel data analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022;22:1–13. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07119-6>
37. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Fármacos antivirais. In: Rang & Dale Farmacologia. 7ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 638–48.
38. Flexner CW. Agentes antirretrovirais e tratamento da infecção pelo HIV. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. 13ª Edição. São Paulo: McGraw-Hill Education; Artmed; 2019. p. 1397–422.
39. Floridia M, Dalzero S, Giacomet V, Tamburrini E, Masuelli G, Savasi V, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with HIV-1 exposed to integrase inhibitors, protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: an observational study. *Infection* [Internet]. 2020;48(2):249–58. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01384-5>

40. Graça LM. Fármacos na gravidez e na amamentação. 1ª Edição. Lidel - Edições Técnicas L, editor. Lisboa: LIDEL; 2019.
41. Rough K, Sun JW, Seage GR, Williams PL, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Zidovudine use in pregnancy and congenital malformations. *AIDS* [Internet]. 2017;31(12):1733–43. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2017/07310/Zidovudine_use_in_pregnancy_and_congenital.12.aspx
42. INFARMED. IP. Resumo Das Características do Medicamento. Retrovir 250 mg cápsulas. 2021 [citado a 8 de março de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
43. Van Dyke RB, Chadwick EG, Hazra R, Williams PL, Seage GR. The PHACS SMARTT study: Assessment of the safety of in utero exposure to antiretroviral drugs. *Front Immunol* [Internet]. 2016;7. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00199/full>
44. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. B20 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] [Internet]. Formulário Nacional de Medicamentos. 2022 [citado a 6 de março de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/Pesquisa>
45. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Epivir 300 mg comprimidos revestidos por película [citado a 8 de março de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epivir-epar-product-information_pt.pdf
46. Benaboud S, Tréluyer JM, Urien S, Blanche S, Bouazza N, Chappuy H, et al. Pregnancy-Related Effects on Lamivudine Pharmacokinetics in a Population Study with 228 Women. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012;56(2):776–82. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00370-11?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub 0pubmed
47. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Ziagen 300 mg comprimidos revestidos por película [citado a 9 de março de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ziagen-epar-product-information_pt.pdf
48. Fauchet F, Treluyer J-M, Préta L-H, Valade E, Pannier E, Urien S, et al. Population Pharmacokinetics of Abacavir in Pregnant Women. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014;58(10):6287–9. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.03469-14?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub 0pubmed
49. Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Masuelli G, Personeni C, Sansone M, et al. Abacavir/Lamivudine and Tenofovir/Emtricitabine in Pregnant Women With HIV Laboratory and Clinical Outcomes in an Observational National Study. *J Acquir*

- Immune Defic Syndr [Internet]. 2018;78(1):99–104. Disponível em: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2018/05010/Brief_Report__Abacavir_Lamivudine_and.13.aspx
50. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, Del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in Adults: 2016 recommendations of the international antiviral society-USA Panel. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2016;316(2):191–210. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533073>
 51. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. AIDS [Internet]. 2017;31(2):213–32. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2017/01140/Tenofovir_disoproxil_fumarate_safety_for_women_and.7.aspx
 52. Bukkems VE, Necsoi C, Hidalgo Tenorio C, Garcia C, Alba Alejandre I, Weiss F, et al. Tenofovir Alafenamide Plasma Concentrations Are Reduced in Pregnant Women Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV): Data From the PANNA Network. Clin Infect Dis [Internet]. 2021; Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab1010/6453382?login=true>
 53. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Emtriva 200 mg cápsulas [citado a 12 de março de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emtriva-epar-product-information_pt.pdf
 54. Cuco RM, Loquiha O, Juga A, Couto A, Meggi B, Vubil A, et al. Nevirapine hair and plasma concentrations and HIV-1 viral suppression among HIV infected antepartum and post-partum women attended in a mother and child prevention program in Maputo city, Mozambique. PLoS One [Internet]. 2022;17(2):1–15. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0261522>
 55. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update) [Internet]. 2020 third. Gilleece Y, Tariq S, Awosusi F, Bamford A, Bhagani S, Byrne L, et al., editors. British HIV Association; 2020. Disponível em: <https://www.bhiva.org/pregnancy-guidelines>
 56. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Pifeltro 100 mg comprimidos revestidos por película [citado a 13 de março de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information_pt.pdf
 57. Mulligan N, Schalkwijk S, Best BM, Colbers A, Wang J, Capparelli E V., et al. Etravirine Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant Women Nikki. Front Pharmacol [Internet]. 2016;7. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00239/full>

58. Kapoor S. Pharmacokinetics, safety and transplacental passage of rilpivirine in pregnancy: two cases. *AIDS* [Internet]. 2014;28(2):288–90. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2014/01140/Pharmacokinetics,_safety_and_transplacental.21.aspx
59. Osiyemi O, Yasin S, Zorrilla C, Bicer C, Hillewaert V, Brown K, et al. Pharmacokinetics, Antiviral Activity, and Safety of Rilpivirine in Pregnant Women with HIV-1 Infection: Results of a Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2018;7:147–59. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-017-0184-8>
60. Andany N, Loutfy MR. HIV Protease Inhibitors in Pregnancy: Pharmacology and Clinical Use. *Drugs* [Internet]. 2013;73:229–47. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-013-0017-3>
61. Brunet C, Reliquet V, Jovelin T, Venisse N, Winer N, Bui E, et al. Effectiveness and safety of saquinavir/ritonavir in HIV-infected pregnant women: INEMA cohort. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2012;42(9):421–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X12001941?via%3Dihub>
62. Salama E, Eke AC, Best BM, Mirochnick M, Momper JD. Pharmacokinetic Enhancement of HIV Antiretroviral Therapy During Pregnancy. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020;60(12):1537–50. Disponível em: <https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1714>
63. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Norvir 100 mg pó para suspensão oral [citado a 19 de março de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_pt.pdf
64. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento. Lopinavir + Ritonavir Farmoz 200 mg / 50 mg comprimidos revestidos por película [citado a 26 de março de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
65. Floridia M, Masuelli G, Ravizza M, Tassis B, Cetin I, Sansone M, et al. Atazanavir and darunavir in pregnant women with HIV: evaluation of laboratory and clinical outcomes from an observational national study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018;73(4):1025–30. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/73/4/1025/4736257?login=true>
66. Johnson M, Walmsley S, Haberl A. A systematic review of the use of atazanavir in women infected with HIV-1. *Antivir Ther* [Internet]. 2014;19(3):293–307. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.3851/IMP2742?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub Opubmed
67. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento

- [Internet]. Telzir 700 mg comprimidos revestidos por película [citado a 24 de março de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/telzir-epar-product-information_pt.pdf
68. Eke AC, Wang J, Amin K, Shapiro DE, Stek A, Smith E, et al. Fosamprenavir with Ritonavir Pharmacokinetics during Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020;64(4):1–11. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02260-19?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub Opubmed
 69. Khoo S, Peytavin G, Burger D, Hill A, Brown K, Moecklinghoff C, et al. Pharmacokinetics and Safety of Darunavir/Ritonavir in HIV-Infected Pregnant Women. *AIDS Rev* [Internet]. 2017;19(1):16–23. Disponível em: <https://www.aidsreviews.com/resumen.php?id=1365&indice=2017191&u=unp>
 70. Amaral S, Brites C, Sprinz E. Integrase Inhibitors Use for HIV Infection in Pregnancy. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2022;24:9–19. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-022-00774-5>
 71. Maliakkal A, Tseng A, Walmsley SL. Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016;72(2):153–61. Disponível em: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2016/06010/Critical_Review__Review_of_the_Efficacy,_Safety,.5.aspx
 72. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg comprimidos revestidos por película [citado a 29 de março de 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stribild-epar-product-information_pt.pdf
 73. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento. Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg comprimidos revestidos por película [citado a 29 de março de 2022]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/genvoya-epar-product-information_pt.pdf
 74. Gilead. Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde - Genvoya e Stribild [Internet]. Lisboa; 2019. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/web/fl/matedu/Genvoya_Stribild/DHPC_Genvoya_Stribild_versao_final_12-03-2019.pdf
 75. Momper JD, Best BM, Wang J, Capparelli E V., Stek A, Barr E, et al. Elvitegravir/cobicistat Pharmacokinetics in Pregnant and Postpartum Women with HIV. *AIDS* [Internet]. 2018;32(17):2507–16. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2018/11130/Elvitegravir_cobicistat_pharmacokinetics_in.8.aspx
 76. Vannappagari V, Thorne C. Pregnancy and Neonatal Outcomes Following

- Prenatal Exposure to Dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2019;81(4):371–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6905407/>
77. Safrin S. Antiviral Agents. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14 th Edit. International Edition: McGraw-Hill Education; 2018. p. 863–94.
 78. Ceccaldi PF, Ferreira C, Gavard L, Gil S, Peytavin G, Mandelbrot L. Placental transfer of enfuvirtide in the ex vivo human placenta perfusion model. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;198(4):433.e1-433.e2. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937807020248?via%3Dihub>
 79. Tupova L, Ceckova M, Ambrus C, Sorf A, Ptackova Z, Gaborik Z, et al. Interactions between maraviroc and the ABCB1, ABCG2, and ABCC2 transporters: An important role in transplacental pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2019;47(9):954–60. Disponível em: <https://dmd.aspetjournals.org/content/47/9/954.long>
 80. Navér L, Albert J, Carlander C, Flamholc L, Gisslén M, Karlström O, et al. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy–Swedish Recommendations 2017. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2018;50(7):495–506. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1428825>
 81. O’Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, Yamuah L, Sarge-Njie R, et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. *AIDS* [Internet]. 2000;14(4):441–8. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2000/03100/Maternal_plasma_viral_RNA_levels_determine_marked.19.aspx
 82. Guerreiro C, Aldir I, Oliveira J, Mansinho K, Marques L, Doroana M, et al. *Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2* [Internet]. Versão 1.0. Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA. Direção-Geral da Saúde; 2016. Disponível em: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica111/recomendacoes-nacionais/-recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamento-da-infecao-por-vih-1-e-vih-2--2016-versao-10.aspx>
 83. Guerreiro C, Aldir I, Oliveira J, Mansinho K, Marques L, Mendão L, et al. Saúde Reprodutiva e gravidez. *Recomendações para prevenção da transmissão mãe-filho da infeção por VIH*. In: *Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2* [Internet]. Programa N. Direção-Geral da Saúde; 2015. Disponível em: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica111/recomendacoes-nacionais/-recomendacoes-portuguesas-para-o-tratamento-da-infecao-por-vih-1-e-vih-2-2015-capitulo-9.aspx>
 84. Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Ming JM, Mullen RM, Anam F, Otieno T, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ* [Internet]. 2017;358:1–10. Disponível em:

<https://www.bmj.com/content/358/bmj.j3961.long>

85. Powis KM, Huo Y, Williams PL, Kacanek D, Jao J, Patel K, et al. Antiretroviral Prescribing Practices among Pregnant Women Living with HIV in the United States, 2008-2017. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019;2(12):1–13. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2757628>
86. Money D, Tulloch K, Boucoiran I, Caddy S, Yudin MH, Allen V, et al. Guidelines for the Care of Pregnant Women Living With HIV and Interventions to Reduce Perinatal Transmission: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2014;36(8):721–34. Disponível em: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30515-6/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30515-6/fulltext)
87. Mozalyova OL, Samarina A V. Specific features of pregnancy and delivery in HIV-infected women. *J Obstet Women's Dis* [Internet]. 2021;70(3):103–13. Disponível em: <https://journals.eco-vector.com/jowd/article/view/48672>
88. Kennedy CE, Yeh PT, Pandey S, Betran AP, Narasimhan M. Elective cesarean section for women living with HIV: a systematic review of risks and benefits. *AIDS* [Internet]. 2017;31(11):1579–91. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2017/07170/Elective_cesarean_section_for_women_living_with.10.aspx
89. Committee on Obstetric Practice HIV Expert Work Group of The American College of Obstetricians and Gynecologists. Labor and Delivery Management of Women With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;132(3):e131–7. Disponível em: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/09000/ACOG_Committee_Opinion_No_751_Labor_and_Delivery.69.aspx
90. INFARMED. IP. Resumo Das Características do Medicamento. Retrovir IV 10 mg/ml Concentrado para solução para perfusão [citado a 9 de abril de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
91. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the Combination Antiretroviral Therapy Era? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013;57(6):903–14. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/57/6/903/328555?login=false>
92. Vardhanabhuti S, Acosta EP, Ribaldo HJ, Severe P, Laloo U, Kumarasamy N, et al. Clinical and Genetic Determinants of Plasma Nevirapine Exposure Following an Intrapartum Dose to Prevent Mother-to-Child HIV Transmission. *J Infect Dis* [Internet]. 2013;208(4):662–71. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/208/4/662/920034?login=true>
93. Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell M-L. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2017;20(1):1–8. Disponível

em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7448/IAS.20.1.21251>

94. Freeman-Romilly N, Nyatsanza F, Namiba A, Lyall H. Moving closer to what women want? A review of breastfeeding and women living with HIV in the UK and high-income countries. *HIV Med* [Internet]. 2020;21(1):1–8. Disponible em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12792>
95. Lehman DA, Farquhar C. Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. *Rev Med Virol* [Internet]. 2007;17(6):381–403. Disponible em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.543>
96. Amin O, Powers J, Bricker KM, Chahroudi A. Understanding Viral and Immune Interplay During Vertical Transmission of HIV: Implications for Cure. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:1–16. Disponible em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.757400/full>
97. Rutagwera DG, Molès JP, Kankasa C, Mwiya M, Tuailon E, Peries M, et al. Recurrent Severe Subclinical Mastitis and the Risk of HIV Transmission Through Breastfeeding. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:1–12. Disponible em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.822076/full>
98. Ndirangu J, Viljoen J, Bland RM, Danaviah S, Thorne C, Van de Perre P, et al. Cell-Free (RNA) and Cell-Associated (DNA) HIV-1 and Postnatal Transmission through Breastfeeding. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(12):1–8. Disponible em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0051493>
99. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during Pregnancy and Postpartum and Risk of Mother-to-Child HIV Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2014;11(2):1–16. Disponible em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001608>
100. Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Fowler MG, Mofenson LM, Owor M, et al. Prevention of HIV-1 transmission through breastfeeding: Efficacy and safety of maternal antiretroviral therapy versus infant nevirapine prophylaxis for duration of breastfeeding in HIV-1-infected women with high cd4 cell count (IMPAACT PROMISE): A randomi. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2018;77(4):383–92. Disponible em: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2018/04010/Prevention_of_HIV_1_Transmission_Through.6.aspx
101. Lesosky M, Glass T, Mukonda E, Hsiao N-Y, Abrams EJ, Myer L. Optimal timing of viral load monitoring during pregnancy to predict viraemia at delivery in HIV-infected women initiating ART in South Africa: A simulation study. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2017;20(S7):26–31. Disponible em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25000>
102. Wright RL, McGowan JP, Fine SM, Vail R, Merrick ST, Radix A, et al. Clinical Guidelines Program: HIV Testing During Pregnancy, at Delivery, and Postpartum

- [Internet]. New York: New York State Department of Health AIDS Institute; 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560463/>
103. McCormick MC, Andrews LB, Coye MJ, Derzon RA, Fost NC, Foster LR, et al. HIV Screening of Pregnant Women and Newborns [Internet]. 2nd ed. Hardy LM, editor. JAMA: The Journal of the American Medical Association. Washington D. C.: National Academy Press; 1991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234072/>
 104. Chilaka VN, Konje JC. HIV in pregnancy – An update. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2021;256(January):484–91. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211520307454?via%3Dihub>
 105. Owen SM, Yang C, Spira T, Ou CY, Pau CP, Parekh BS, et al. Alternative Algorithms for Human Immunodeficiency Virus Infection Diagnosis Using Tests That Are Licensed in the United States. J Clin Microbiol [Internet]. 2008;46(5):1588–95. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.02196-07?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub_0pubmed
 106. Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: We can't close the window. J Infect Dis [Internet]. 2012;205(4):521–4. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/205/4/521/886319?login=false>
 107. Woldeesenbet SA, Kufa-Chakezha T, Lombard C, Manda S, Cheyip M, Ayalew K, et al. Coverage of maternal viral load monitoring during pregnancy in South Africa: Results from the 2019 national Antenatal HIV Sentinel Survey. HIV Med [Internet]. 2021;22(9):805–15. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.13126>
 108. Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, Kaufmann GR. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. Lancet Infect Dis [Internet]. 2006;6(5):280–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309906704637?via%3Dihub>
 109. Kestens L, Mandy F. Thirty-Five Years of CD4 T-Cell Counting in HIV Infection: From Flow Cytometry in the Lab to Point-of-Care Testing in the Field. Cytom Part B - Clin Cytom [Internet]. 2017;92(6):437–44. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.b.21400>
 110. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa N° 02/DSMIA de 16/01/06: Prestação de cuidados pré-concepcionais [Internet]. Direção-Geral da Saúde; 2006 p. 1–5. Disponível em: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica/11/normas-de-orientacao-clinica/circular-normativa-02dsmia-de-16-de-janeiro-de-2006-pdf.aspx>
 111. Szlachta-McGinn A, Aserlind A, Duthely L, Oldak S, Babriwala R, Montgomerie E, et al. HIV Screening During Pregnancy in a U.S. HIV Epicenter. Infect Dis

- Obstet Gynecol [Internet]. 2020;2020:1–7. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/idog/2020/8196342/>
112. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa N° 01/DSMIA de 04/02/04: Gravidez e Vírus da Imunodeficiência Humana [Internet]. Direção-Geral da Saúde; 2004 p. 1–3. Disponível em: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica111/normas-de-orientacao-clinica/circular-normativa-01dsmia-de-04-de-fevereiro-de-2004-pdf.aspx>
 113. Lesosky M, Rabound JM, Glass T, Brummel SS, Ciarnello AL, Currier JS, et al. Comparison of guidelines for HIV viral load monitoring among pregnant and breastfeeding women in sub-Saharan Africa: a simulation study. *AIDS* [Internet]. 2020;34(2):311–5. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2020/0210/Comparison_of_guidelines_for_HIV_viral_load.17.aspx
 114. Hickman AB, Backus K V., Burns P, Brock JB. Evaluation of a postpartum linkage and retention quality improvement initiative for women living with HIV in the Deep South. *J Public Heal From Theory to Pract* [Internet]. 2022;30:841–7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10389-020-01355-3>
 115. Vieira L, Mahumane AM, Napua M, Chale F, Manuel JL, Cowan JG, et al. HIV-exposed infant follow-up in Mozambique: formative research findings for the design of a cluster randomized controlled trial to improve testing and ART initiation. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2020;20:1–10. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-020-5051-8>
 116. Huntington S, Thorne C, Newell ML, Anderson J, Taylor GP, Pillay D, et al. The risk of viral rebound in the year after delivery in women remaining on antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2015;29(17):2269–78. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2015/11130/The_risk_of_viral_rebound_in_the_year_after.7.aspx
 117. Chetty T, Newell M-L, Thorne C, Coutsoodis A. Viraemia before, during and after pregnancy in HIV-infected women on antiretroviral therapy in rural KwaZulu-Natal, South Africa, 2010–2015. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2018;23(1):79–91. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13001>
 118. Mofenson LM, Cohn J, Sacks E. Challenges in the Early Infant HIV Diagnosis and Treatment Cascade. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2020;84:S1–4. Disponível em: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2020/07011/Challenges_in_the_Early_Infant_HIV_Diagnosis_and.1.aspx
 119. Jean-Philippe P, Spiegel H, Gnanashanmugam D, Fitzgibbon J, D’Souza P, Crawford KW, et al. HIV birth testing and linkage to care for HIV-infected infants. *AIDS* [Internet]. 2017;31(13):1797–807. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2017/08240/HIV_birth_testing_and_linkage_to_care_for.3.aspx

120. Chadwick EG, Ezeanolue EE. Evaluation and Management of the Infant Exposed to HIV in the United States. *Pediatrics* [Internet]. 2020;146(5):1–14. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/146/5/e2020029058/75311/Evaluation-and-Management-of-the-Infant-Exposed-to?autologincheck=redirected>

121. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43699?show=full>

122. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2014;63(3):1–11. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm>

123. Kumar N, Mangla M. Influence of Paired Pandemic of COVID-19 and HIV Infection on Pregnant Women and Children: A Challenging Issue. *J Mother Child* [Internet]. 2021;25(2):123–6. Disponível em: <https://sciendo.com/article/10.34763/jmotherandchild.20212502.d-21-00017>

124. Flanagan CF, McCann N, Stover J, Freedberg KA, Ciaranello AL. Do not forget the children: a model-based analysis on the potential impact of COVID-19-associated interruptions in paediatric HIV prevention and care. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2022;25(1):1–6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25864>

125. Premkumar A, Cassimatis I, Berhie SH, Jao J, Cohn SE, Sutton SH, et al. Home Birth in the Era of COVID-19: Counseling and Preparation for Pregnant Persons Living with HIV. *Am J Perinatol* [Internet]. 2020;37(10):1038–43. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1712513>

11. Anexos

Anexo 1 – Exemplo de um folheto informativo sobre a transmissão vertical do VIH e a importância do planeamento familiar (frente e verso) [Adaptado de (6,14,22-25,35,40,93,94,104,112)]

Transmissão do vírus da imunodeficiência humana (VIH) na gravidez e amamentação

O que é a transmissão vertical?

A transmissão vertical da infeção pelo (VIH), consiste na passagem do vírus da mãe para o seu filho, durante a gestação ou durante a amamentação (1).

Tenho VIH. Isso significa que irei transmitir o vírus para o meu filho se pretender engravidar?

Não necessariamente. Atualmente a probabilidade de transmissão do VIH de uma mãe com a infeção para o seu filho durante a gravidez é muito baixa na existência de um regime de terapêutica antirretroviral (TAR) adequado (2). No entanto, a probabilidade de infeção nos filhos aumenta em partos realizados em casa, no aleitamento misto, quando a TAR é iniciada em fases mais avançadas da gravidez e quando os recém-nascidos não recebem profilaxia pós-parto (3).

Engravidei e tenho infeção pelo VIH. Devo continuar a tomar a minha medicação?

Sim, a TAR deve continuar a ser tomada segundo indicação médica, pois a sua suspensão traz mais riscos do que benefícios na gravidez (1). No entanto, mulheres com VIH a tomar regimes de TAR que engravidem devem consultar os seus médicos, de forma a que estes possam ajustar a sua terapêutica à gestação, de modo a que esta continue a ser efetiva para a mulher e não seja prejudicial para os seus filhos (1).

O meu filho terá problemas se tomar a medicação para o VIH durante a gravidez?

Atualmente ainda não se conhecem todas as consequências para as crianças relativamente ao uso da TAR durante a gravidez, contudo sabe-se que as crianças filhas de mães com VIH são mais suscetíveis a vários problemas de saúde do que a população em geral, mesmo que sejam seronegativas para o vírus (2).

Tenho VIH. Posso amamentar o meu filho?

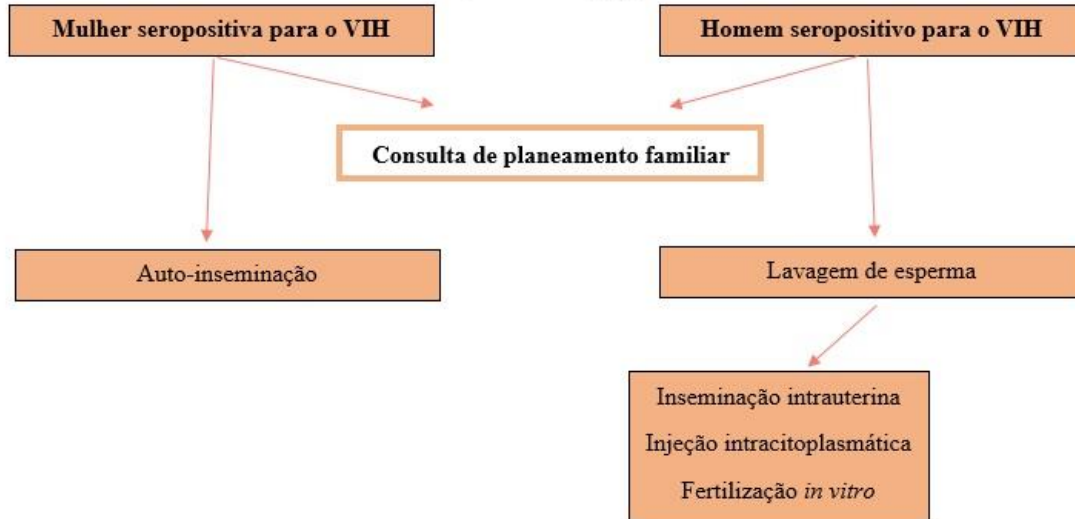
Após descarte da infeção nas primeiras semanas após o parto, as mães com VIH devem abster-se de amamentar os seus filhos (4). Apesar de existirem alguns estudos que indicam que na presença de um regime de TAR efetivo na mulher a possibilidade de infeção nos bebés é relativamente baixa, a não amamentação continua a ser a opção mais segura (5).

Medidas chave para uma gravidez saudável em mulheres com infeção pelo VIH (3, 5-8)

Pré-parto	Parto	Pós-parto
Consultas de planeamento familiar	Privilegiar o parto em ambiente hospitalar	Não amamentar
Evitar testes de diagnóstico invasivos como a amniocentese	Realização de cesariana eletiva para situações de risco elevado de transmissão	Profilaxia do recém-nascido
Manutenção do regime de TAR prescrito pelo médico		
Realização regular de análises clínicas para monitorização da patologia		

Planeamento familiar em casais serodiscordantes para o VIH

Fluxograma de aconselhamento relativamente ao planeamento familiar em casais serodiscordantes para o VIH (6,9)



Em casais serodiscordantes, deve ser aconselhado o uso de profilaxia pré-exposição (PrEP) de forma a evitar a infeção do elemento seronegativo do casal (10)

Nota importante: A infeção pelo VIH pode ser adquirida pela mulher durante o curso de uma gravidez. A evidência científica demonstra que a probabilidade de transmissão aos filhos no útero é superior nestas situações face a mulheres grávidas que já tenham a infeção antes de ter decidido engravidar (11).

Independentemente da determinação serológica primária para o VIH ter ocorrido antes das 14 semanas de gestação, uma segunda deve ser realizada às 32 semanas, de forma a garantir que não ocorreu infeção durante a gravidez (12).

Referências bibliográficas:

- (1) Graça LM. Fármacos na gravidez e na amamentação. 1ª Edição. Lidel - Edições Técnicas L, editor. Lisboa: LIDEL; 2019.
- (2) Eckardt AR, Kirk SE, Hagood NL. Contemporary Issues in Pregnancy (and Offspring) in the Current HIV Era. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2019;16(6):492–500. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11904-019-00465-2>
- (3) Belachew A, Tewabe T, Maledo GA. Prevalence of vertical HIV infection and its risk factors among HIV exposed infants in East Africa: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Health* [Internet]. 2020;48:1–11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572247/>
- (4) Freeman-Romilly N, Nyatsanza F, Namiba A, Lyall H. Moving closer to what women want? A review of breastfeeding and women living with HIV in the UK and high-income countries. *HIV Med* [Internet]. 2020;21(1):1–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12792>
- (5) Bispo S, Chikungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell M-L. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2017;20(1):1–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7448/IAS.20.1.21251>
- (6) Haberland SA, Narasimhan M, Beres LK, Kennedy CE. Integration of Family Planning Services into HIV Care and Treatment Services: A Systematic Review. *Stud Fam Plann* [Internet]. 2017;48(2):153–77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516228/>
- (7) Chilaka VN, Kooze JC. HIV in pregnancy – An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021;256(January):484–91. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302111520307454?via=ihub>
- (8) European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines: Version 11.0 [Internet]. 11th edih. Brussels: European AIDS Clinical Society; 2021. Disponível em: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
- (9) Sasasi V, Manda L, Lacerri A, Cetin I. Reproductive assistance in HIV serodiscordant couples. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2013;19(2):136–50. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/19/2/136/581167?login=true>
- (10) Saleem HT, Narasimhan M, Denison JA, Kennedy CE. Achieving pregnancy safely for HIV-serodiscordant couples: a social ecological approach. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2017;20(Suppl 1):18–23. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.7448/IAS.20.2.21331>
- (11) Marinda ET, Moulton LH, Humphrey JH, Hangrove JW, Ntozini R, Mutasa K, et al. In utero and intra-partum HIV-1 transmission and acute HIV-1 infection during pregnancy: Using the BED capture enzyme immunoassay as a surrogate marker for acute infection. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2011;40(4):945–54. Disponível em: <https://academic.oup.com/ije/article/40/4/945/683992?login=true>
- (12) Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa N.º 01/DSMLA de 04/02/04: Gravidez e Vírus da Imunodeficiência Humana [Internet]. Direção-Geral da Saúde; 2004 p. 1–3. Disponível em: <https://www.pvhisdsda.dgs.pt/informacao-tecnica-e-cientifica/11/normas-de-orientacao-clinica/circular-normativa-01/dsmla-de-04-de-fevereiro-de-2004-pdf.aspx>