

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais

Agosto/2015



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os medicamentos ou produtos recomendados no PCDT devem incluir as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação incluiu análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, levando em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais pretende atualizar e reunir todas as recomendações sobre o assunto, antes pulverizadas em diversos documentos, entre manuais e consensos.

Dentre as atualizações, destaca-se a inclusão da Estratégia B+ para todas as gestantes vivendo com HIV/Aids. Trata-se da utilização de antirretrovirais (ARV) em gestantes e lactantes independente de seu estado imunológico (contagem de linfócitos TCD4). Tal estratégia não distigue entre o esquema de profilaxia da transmissão vertical e o tratamento de gestantes com Aids. Além disso, o novo PCDT propõe como esquema ARV de primeira linha de tratamento o tenofovir (TDF), lamivudina (3TC) e efavirenz (EFV), em dose fixa combinada, facilitando a adesão e uniformidade do tratamento em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA). A recomendação de utilização do EFV na gestação está baseada em estudos recentes que comprovaram a segurança do medicamento, apresentada em mais detalhes ao longo do texto.

Outra inovação é a recomendação de administração da zidovudina injetável no momento do parto apenas para gestantes que permanecem com carga viral detectável após 34 semanas de gestação. A recomendação anterior indicava a administração do AZT a todas as gestantes, independente da carga viral.

As recomendações relativas à prevenção da transmissão vertical de sífilis e hepatites virais também estão consoantes com protocolos específicos revisados recentemente pelo Ministério da Saúde.

O texto a seguir foi elaborado por especialistas renomados neste campo de atuação, sob acompanhamento do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. A proposta foi apresentada à Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC, que contribuiu para qualificar a definição das recomendações. Com a presente proposta, espera-se melhorar a atenção à gestantes vivendo com HIV/aids, sífilis ou hepatites virais, de



forma harmoniosa com as demais recomendações e avanços do SUS e, com isso, garantir saúde a seus bebês.

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 38ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 05 e 06 de agosto de 2015, deliberaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DE HIV, SÍFILIS E HEPATITES VIRAIS



FICHA CATALOGRÁFICA

Diretor do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

Fábio Mesquita

Diretora-Adjunta

Adele Schwartz Benzaken

Diretor Administrativo-Financeiro

Renato Girade

Coordenação de Assistência e Tratamento (CAT)

Juliana Uesono

Marcelo Araújo de Freitas

Coordenação de Hepatites Virais

Marcelo Contardo Moscoso Naveira

Edição

Projeto Gráfico

Organização e Elaboração

Ana Izabel Costa de Menezes

Helena Barroso Bernal

João Paulo Toledo

Marcelo Araújo de Freitas

Equipe Técnica

Ana Izabel Costa de Menezes

Cristiane Alves Villela Nogueira

Déa Suzana Miranda Gaio

Denise Sztajnbok

Eduardo Campos de Oliveira

Esaú Custódio João Filho

Geraldo Duarte

Gerusa Maria Figueiredo

Gilda Porta

Helaine Milanez

Helena Barroso Bernal

Isabella Pereira da Nóbrega

João Paulo Toledo

Jorge Figueiredo Senise

Leticia Cancelli Nabuco

Marcelo Araújo de Freitas

Márcia Maria Ferraro Janini Dal Fabbro

Marcos Junqueira do Lago

Maria Luiza Bezerra de Menezes

Mariângela Freitas Silveira

Regina Succi

Regis Kreitchmann

Rosa Maria Ruocco

Rosana Del Bianco

Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos

Valdir Monteiro Pinto

Valéria Saraceni



Colaboradores

Ana Flávia Nacif P. Coelho Pires
Francisca Lidiane Sampaio Freitas
Maria Vitória Ramos Gonçalves
Miriam Franchini
Nazle Mendonça Collaço Vêras
Pâmela Cristina Gaspar



ABREVIATURAS

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
AINES	antiinflamatórios não-esteroidais
ALT ou TGP	alanina transaminase ou transaminase glutâmica pirúvica sérica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Ministério da Saúde, Brasil
ARV	antirretroviral
AST ou TGO	aspartato transaminase ou transaminase glutâmico oxalacética
ATP	adenosina trifosfato
ATV/r	atazanavir com reforço de ritonavir
AZT	zidovudina
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BK	bacilo de Koch
CCR5	coreceptor de quimiocina R5
CDC	Centers for Disease Control and Prevention – Estados Unidos
CMV	citomegalovirus
CRIE	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
CT	colesterol total
CV	carga viral
d4T	estavudina
ddI	didanosina
DFC	dose fixa combinada
DRV/r	darunavir com reforço de ritonavir
dT	vacina dupla adulto
DTP	vacina difteria, tétano e coqueluche de células inteiras
EFZ	efavirenz
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ENF	enfuvirtida
FA	fosfatase alcalina
FDA	U.S. Food and Drug Administration - Estados Unidos
FPV/r	fosamprenavir com reforço de ritonavir
GGT	gama glutamil transpeptidase
HAART	highly active antiretroviral therapy
HBIG	imunoglobulina específica anti-Hepatite B
HiB	Haemophilus influenzae b
HIV	vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	human leukocyte antigen
HPV	papilomavírus humano
HTLV	Vírus T-linfotrófico humano
IFA	indirect fluorescent-antibody technique
IGRA	interferon gamma release assay
ILTB	infecção latente da tuberculose
IM	intramuscular
IMC	índice de massa corporal
IMIG	imunoglobulina intramuscular
INF- γ	interferon gama
INH	isoniazida
IO	infecção oportunista
IP/r	inibidor de protease com reforço de ritonavir
ISRS	inibidores da recaptação de serotonina
ITRN	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
IV	intravenoso
IVIG	imunoglobulina intravenosa



LBA	lavado bronco-alveolar
LDH	lactato desidrogenase
LPV/r	lopinavir com reforço de ritonavir
LT-CD4+	linfócitos T CD4+
MDR	Multi-droga Resistente
MS	Ministério da Saúde do Brasil
MVQ	maraviroque
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PACTG	Pediatric AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Child Health and Human Development – Estados Unidos
PCDT	protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEP	profilaxia pós-exposição
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose – Ministério da Saúde, Brasil
PNI	Programa Nacional de Imunizações – Ministério da Saúde, Brasil
PT	prova tuberculínica
RAL	raltegravir
RENAGENO	Rede Nacional de Genotipagem – Ministério da Saúde, Brasil
RIP	rifampicina+isoniazida+pirazinamida
RN	recém-nascido
RX	radiografia
SAE	Serviço de Assistência Especializada em DST/aids
SIR	síndrome da reconstituição imune
SL	síndrome lipodistrófica
SMX-TMP	sulfametoxazol+trimetoprima (coformulação)
SNC	sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TAM	mutações para os análogos de timidina
TARV	terapia antirretroviral
TB	tuberculose
TC	tomografia computadorizada
TDF	tenofovir
TDO	terapia diretamente observada
TG	triglicerídeos
TORCH	sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples
TPV/r	tipranavir com reforço de ritonavir
UF	Unidade Federada
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VHB	vírus da Hepatite B
VHC	vírus da Hepatite C
VHS	velocidade de hemossedimentação
VIP	vacina inativada contra poliomielite
VO	via oral
VZIG	imunoglobulina específica anti- Varicela zoster
WB	Western blot



SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA.....	7
ABREVIATURAS	9
SUMÁRIO	11
APRESENTAÇÃO.....	16
INTRODUÇÃO	17
DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO.....	18
REFERÊNCIAS	18
VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE HIV, SÍFILIS E HEPATITES VIRAIS EM GESTANTES E CRIANÇAS EXPOSTAS	19
REFERÊNCIAS	20
RECOMENDAÇÕES SOBRE TESTAGEM NO ÂMBITO DA REDE CEGONHA.....	20
USO DOS TESTES RÁPIDOS NO PRÉ-NATAL, PARTO E PUERPÉRIO	21
PARTE I – TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV	22
1 ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA INFECÇÃO PELO HIV NA GESTAÇÃO, PARTO E PUERPÉRIO.....	22
1.1 REFERÊNCIAS	22
2 ABORDAGEM INICIAL DA GESTANTE INFECTADA PELO HIV	23
2.1 ADESÃO NA GRAVIDEZ E PÓS-PARTO	23
2.2 SEGUIMENTO CLÍNICO, LABORATORIAL E OBSTÉTRICO.....	24
2.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL INICIAL	26
2.4 PERIODICIDADE DE CONSULTAS E SEGUIMENTO LABORATORIAL	26
2.5 ABORDAGEM NUTRICIONAL DA GESTANTE INFECTADA PELO HIV.....	27
2.6 INVESTIGAÇÃO DE TUBERCULOSE (TB) EM GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS	28
2.7 IMUNIZAÇÕES NA GESTANTE VIVENDO COM HIV/AIDS	28
2.8 REFERÊNCIAS	31
3 TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NA GESTAÇÃO	32
3.1 ESTRATÉGIA B+	32
3.2 GENOTIPAGEM PRÉ TRATAMENTO.....	32
3.3 GESTANTE VIRGENS DE TARV	32
3.3.1 Primeira linha de tratamento – Esquema ARV com inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN).....	32
3.3.2 Escolha de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRN)	33



3.3.3 Escolha dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)	33
3.3.4 Segunda linha de tratamento – Esquema ARV com inibidor de protease/ritonavir como adjuvante farmacológico (IP/r)	34
3.4 GESTANTE EM USO DE TARV COM CARGA VIRAL INDETECTÁVEL	36
3.5 GESTANTE EM USO DE TARV COM CARGA VIRAL DETECTÁVEL	36
3.6 SEGURANÇA DOS ANTIRRETROVIRAIS NA GESTAÇÃO	36
3.7 MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DA TARV	40
3.8 SÍNDROME INFLAMATÓRIA DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE (SRI) NA GESTANTE VIVENDO COM HIV/AIDS	41
3.9 REFERÊNCIAS	43
4 MANEJO OBSTÉTRICO E VIAS DE PARTO	44
4.1 INDICAÇÃO DA VIA DE PARTO EM GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS	44
4.2 BIOSSEGURANÇA NO PARTO	45
4.3 CUIDADOS ESPECÍFICOS NO PUERPÉRIO	45
4.4 MANEJO ANTIRRETROVIRAL DA MÃE	46
4.5 REFERÊNCIAS	46
5 PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV NO PARTO E PUERPÉRIO	48
5.1 INDICAÇÃO DE ZIDOVUDINA NA PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO DO HIV NO PARTO E PUERPÉRIO	48
5.2 MANEJO CLÍNICO DO RN EXPOSTO	49
5.2.1 Quimioprofilaxia antirretroviral no RN	50
5.3 IMUNIZAÇÃO DA CRIANÇA EXPOSTA AO HIV	52
5.3.1 Esquema vacinal na maternidade	52
5.3.2 Imunobiológicos de uso eventual na unidade neonatal	52
5.3.3 Imunização do recém-nascido que permanece internado na unidade neonatal	53
5.4 AMAMENTAÇÃO NA GESTANTE VIVENDO COM HIV/AIDS	53
5.4.1 Uso de inibidores de lactação	54
5.4.2 Enfaixamento das mamas	54
5.5 REFERÊNCIAS	54
6 COINFECÇÕES	56
6.1 COINFECÇÃO HIV-TUBERCULOSE (TB)	56
6.2 CRITÉRIOS PARA INÍCIO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NA COINFECÇÃO HIV-TB	56
6.2.1 Tratamento da coinfeção HIV-TB	56



6.2.2	Manejo de gestantes multiexperimentadas em TARV e TB	57
6.3	COINFECÇÃO HIV-HEPATITES VIRAIS	57
6.3.1	Triagem de hepatites virais na gestante vivendo com HIV/aids.....	57
6.3.2	Coinfecção HIV-HBV	58
6.3.3	Coinfecção HIV-HCV	58
6.4	DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (IST) NA GESTANTE COM INFECÇÃO PELO HIV	59
6.5	REFERÊNCIAS	60
7	MANEJO DAS INTERCORRÊNCIAS OBSTÉTRICAS NAS GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS.....	61
7.1	HEMORRAGIA PÓS-PARTO.....	61
7.2	HIPERÊMESE GRAVÍDICA	61
7.3	POLIDRÂMIO	62
7.4	ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM)	62
7.5	SANGRAMENTO VAGINAL NA GESTAÇÃO	62
7.6	TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO (TPP)	63
7.7	REFERÊNCIAS	63
	PARTE II - TRANSMISSÃO VERTICAL DE SÍFILIS	64
1	SÍFILIS ADQUIRIDA, SÍFILIS NA GESTAÇÃO E SÍFILIS CONGÊNITA	64
1.1	DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA DA SÍFILIS.....	64
1.2	TRANSMISSÃO DA SÍFILIS	64
1.3	SÍFILIS ADQUIRIDA E SÍFILIS NA GESTAÇÃO	65
1.3.1	Manifestações clínicas da sífilis adquirida e sífilis na gestação	65
1.3.2	Métodos para o diagnóstico da sífilis adquirida e sífilis na gestação.....	66
1.3.3	Tratamento da sífilis adquirida e sífilis na gestação	70
1.3.4	Reação de Jarisch-Herxheimer	72
1.3.5	Alergia à penicilina.....	72
1.1.1	Seguimento da sífilis adquirida e sífilis na gestação	72
1.4	SÍFILIS CONGÊNITA	72
1.4.1	Manifestações clínicas da sífilis congênita.....	73
1.4.2	Métodos para o diagnóstico da sífilis congênita	74
1.4.3	Tratamento da criança com sífilis congênita.....	75
1.4.4	Seguimento da sífilis congênita.....	77



1.5	SÍFILIS E HIV.....	78
1.6	REFERÊNCIAS	80
PARTE III - TRANSMISSÃO VERTICAL DE HEPATITES VIRAIS.....		82
1	HEPATITE VIRAL B.....	82
1.1	INVESTIGAÇÃO DE INFECÇÃO PELO HBV NA GESTANTE	82
1.2	INFECÇÃO DA GESTANTE PELO HBV	82
1.2.1	Infecção aguda pelo HBV	82
1.2.2	Infecção crônica pelo HBV	83
1.3	FORMAS CLÍNICAS DE INFECÇÃO E TRANSMISSÃO VERTICAL DO HBV	83
1.3.1	Hepatite aguda	83
1.3.2	Hepatite crônica.....	83
1.4	ASSISTÊNCIA À GESTANTE PORTADORA DE HBV.....	83
1.4.1	Prevenção da Transmissão Vertical.....	83
1.4.2	Tratamento da gestante com hepatite B	86
1.5	TRANSMISSÃO VERTICAL DO HBV	87
1.5.1	Transmissão antes do parto.....	87
1.5.2	Transmissão do HBV no parto.....	87
1.5.3	Transmissão HBV no pós parto/aleitamento materno	88
1.6	CONDUTA OBSTÉTRICA E PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HBV NO PARTO	88
1.6.1	Vias de parto.....	88
1.6.2	Cuidados com o recém-nascido e a imunoprofilaxia	89
1.7	SEGUIMENTO DA CRIANÇA EXPOSTA AO HBV.....	89
2	HEPATITE VIRAL C	90
2.1	SEGUIMENTO DE CRIANÇAS FILHAS DE MÃES HCV REAGENTES.....	90
2.2	REFERÊNCIAS	91
ANEXOS.....		95
ANEXO I – FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO DE HIV UTILIZANDO TESTES RÁPIDOS		95



Lista de Quadros

Quadro 1 – Níveis de evidência e graus de recomendação por desenho de estudo	18
Quadro 2 – Aspectos a serem abordados no atendimento da gestante que vive com HIV	24
Quadro 3 – Órgãos e sistemas comumente associados a manifestações da infecção pelo HIV no exame inicial, em pacientes assintomáticos	25
Quadro 4 – Periodicidade de realização de exames durante a gestação	26
Quadro 5 – Imunizações recomendadas em gestantes vivendo com HIV/aids	30
Quadro 6 – Recomendações para imunização para febre amarela em gestantes vivendo com HIV/aids	30
Quadro 7 – Esquemas de Terapia Antirretroviral em Gestantes vivendo com HIV/aids	35
Quadro 8 – Segurança de antirretrovirais na gestação disponíveis no SUS na gestação	38
Quadro 9 – Manejo clínico dos eventos adversos mais comuns de ARV	40
Quadro 10 – Critérios para suspeita clínica de Síndrome da Reconstituição Imune (SRI)	42
Quadro 11 – Apresentação da SRI conforme as infecções oportunistas.....	42
Quadro 12 – Cuidados específicos durante o parto vaginal e cesariana em gestantes vivendo com HIV/aids	44
Quadro 13– Esquema posológico da zidovudina injetável (AZT) na parturiente VIH(+)	48
Quadro 14 – Esquema posológico de AZT e nevirapina no RN	50
Quadro 15 – Recomendações para profilaxia primária de <i>Pneumocystis jiroveci</i> para crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV	51
Quadro 16 – Manifestações clínicas da sífilis adquirida, de acordo com a evolução e estágios da doença	66
Quadro 17 – Resumo dos esquemas terapêuticos para sífilis e seguimento	71
Quadro 18 – Manifestações clínicas da sífilis congênita de acordo com a evolução e estágios da doença	73
Quadro 19 – Valores de exame líquórico em RN com suspeita de neurosífilis	75
Quadro 20 – Tratamento da sífilis congênita no período neonatal, de acordo com a situação clínico-laboratorial da mãe	76

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma para o manejo da sífilis, utilizando teste rápido com teste não treponêmico confirmatório.....	68
Figura 2 – Fluxograma para o manejo da sífilis, utilizando teste não treponêmico com teste rápido confirmatório.....	69
Figura 3 – Fluxograma para o manejo da sífilis, utilizando apenas teste rápido.....	69
Figura 4 – Algoritmo para condutas frente à sífilis congênita e gestante com sífilis	77
Figura 5 – Algoritmo de conduta na gestante com HBV.....	86



APRESENTAÇÃO

Este *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* é um dos documentos de uma série de publicações do Departamento de DST/aids e Hepatites Virais / Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde (DDAHV/SVS/MS) para o uso de antirretrovirais e demais agentes anti-infecciosos para prevenção e tratamento da sífilis, das hepatites virais (B e C) e da infecção pelo HIV, especificamente, para a população gestante.

Esta é a primeira vez que os três agravos – HIV/aids, hepatites virais e sífilis – são abordados de maneira integrada. É sabido que essas infecções apresentam vias de transmissão comuns, notadamente a sexual, e que a concomitância destas influencia na história natural de cada uma delas.

O objetivo deste Protocolo é contribuir para melhorar a qualidade da atenção à saúde no enfrentamento da transmissão vertical, além de reforçar ações da Rede Cegonha de prevenção, assistência, vigilância e tratamento no pré-natal, parto e puerpério. Ainda destaca-se que é um documento fundamentado em extensa revisão de evidências científicas, e validado em discussão com especialistas.

O DDAHV/SVS/MS, em conjunto com estados, municípios, organizações não governamentais, entidades de classe e demais instituições envolvidas com a temática, estabelece e apoia estratégias efetivas para redução dessa transmissão vertical, visando a sua eliminação no Brasil.

Fábio Mesquita

Diretor do DDAHV/SVS/MS



INTRODUÇÃO

Este *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção de Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais* está estruturado em três partes:

- Parte I – Transmissão Vertical do HIV
- Parte II – Transmissão Vertical de Sífilis
- Parte III – Transmissão Vertical de Hepatites Virais

A parte I trata da transmissão vertical do HIV e atualiza o documento de Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes, publicado em 2010. Entre outras atualizações, consolida a estratégia B+ da Organização Mundial de Saúde, em indicar tratamento antirretroviral às gestantes vivendo com HIV/aids, independente do seu estado imunológico e apresenta o efavirenz (EFV) como droga de primeira escolha na primeira linha de tratamento, possibilitando a prescrição do esquema preferencial de primeira linha na formulação de dose fixa combinada, o que reduz significativamente o número de comprimidos diários por apenas um por dia, representando significativo impacto positivo na adesão ao tratamento.

A parte II trata da transmissão vertical de sífilis. Esta seção recentemente foi atualizada no documento *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis*, publicado em maio de 2015. Aborda as fases da infecção da sífilis, métodos diagnósticos, tratamento específico e a manejo laboratorial e terapêutico para a sífilis congênita.

Finalmente, a parte III deste documento trata da transmissão vertical das hepatites virais, sobretudo a hepatite viral B. Trata dos diversos aspectos da transmissão da hepatite B, o manejo da infecção na gestante, incluindo opções terapêuticas e condutas obstétricas.



DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

O Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV/Aids do Ministério da Saúde tem como objetivo fornecer ao profissional de saúde as recomendações atualizadas e baseadas nas evidências científicas, de maneira sistemática e transparente.

O processo de estabelecimento dos níveis de evidência e graus de recomendação deste PCDT foi realizado a partir do envio de referências bibliográficas relacionados à temática em discussão. Para essa avaliação, utilizaram-se os critérios de **nível de evidência** e **grau de recomendação**, propostos pelo *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*.

O Quadro 1 apresenta os níveis de evidência e grau de recomendação por desenho de estudo.

QUADRO 1 – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO POR DESENHO DE ESTUDO

Nível de evidência	Desenho de estudo
1a	Revisão sistemática de ensaios clínicos, com homogeneidade
1b	Ensaios clínicos randomizados individuais com intervalos de confiança estreitos
1c	Séries “tudo ou nada”
2a	Revisão sistemática de estudos de coorte, com homogeneidade
2b	Estudos de coorte individuais (inclui ensaios clínicos de baixa qualidade)
2c	Pesquisa de desfechos e estudos ecológicos
3a	Revisão sistemática de estudos caso-controle, com homogeneidade
3b	Séries de casos ou estudos de coorte/ caso-controle com menor qualidade
4	Estudos caso-controle individuais
5	Opinião de especialistas sem revisão crítica explícita, ou baseada em fisiologia, ou em pesquisa de bancada.

Grau de recomendação	
A	Estudos consistentes de nível 1
B	Estudos consistentes de nível 2 ou 3 ou extrapolação de estudos de nível 1
C	Estudos de nível 4 ou extrapolação de estudos de nível 2 ou 3
D	Evidência de nível 5 ou estudos inconsistentes ou inclusivos de qualquer nível

REFERÊNCIAS

Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Evidence-based medicine levels of evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2001.



VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE HIV, SÍFILIS E HEPATITES VIRAIS EM GESTANTES E CRIANÇAS EXPOSTAS

A notificação é obrigatória no caso de sífilis adquirida, sífilis em gestante, sífilis congênita, hepatites virais B e C, aids, infecção pelo HIV, infecção pelo HIV em gestante, parturiente ou puérpera e criança exposta ao risco de transmissão vertical do HIV, conforme a Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014.

A sífilis congênita é doença de notificação compulsória nacional desde o ano de 1986; a sífilis em gestante, desde 2005; e a sífilis adquirida, desde 2010. Os casos de gestante HIV-positiva e criança exposta ao HIV passaram a integrar o Sistema Nacional de Vigilância em 2000; os casos de hepatite B, em 1998, e os de hepatite C, em 1999.

Com o objetivo de aprimorar a vigilância epidemiológica, o MS revisou a definição de casos de sífilis congênita, sífilis em gestantes e sífilis adquirida, que se encontra no Guia de Vigilância Epidemiológica, disponível em www.saude.gov.br/bvs. Cabe ressaltar que se considera tratamento inadequado da gestante com sífilis:

- Tratamento realizado com qualquer medicamento que não seja a penicilina benzatina;

OU

- Tratamento incompleto, mesmo tendo sido feito com penicilina benzatina;

OU

- Tratamento inadequado para a fase clínica da doença;

OU

- Instituição de tratamento dentro do prazo em até 30 dias antes do parto;

OU

- Parceiro(s) sexual(is) com sífilis não tratado(s) ou tratado(s) inadequadamente.

Destaca-se que o Brasil é signatário junto à OPAS/OMS para a eliminação da transmissão vertical do HIV e da sífilis nas Américas. Em 2011, foi instituída a Rede Cegonha que, entre as ações do componente pré-natal, encontram-se a prevenção e o tratamento das IST, HIV/aids e hepatites virais, com disponibilização de testes rápidos de HIV e sífilis.

Em 2014, a OPAS criou o Comitê Regional para Validação da Eliminação da Transmissão Materno-Infantil de HIV e sífilis, que certificará os países que alcançarem:

- taxa de transmissão vertical do HIV $\leq 2\%$, ou incidência de até 0,3 caso/1.000 nascidos vivos;
- taxa de incidência de sífilis congênita de 0,5 casos/1.000 nascidos vivos;
- cobertura de pré-natal (pelo menos 1 consulta) $\geq 95\%$;
- cobertura de testagem para HIV e sífilis em gestantes $\geq 95\%$;
- cobertura de tratamento com ARV em gestantes HIV+ $\geq 95\%$; e
- cobertura de tratamento com penicilina em gestantes com sífilis $\geq 95\%$.

Em face de todas as medidas disponíveis para a redução da transmissão vertical do HIV e da sífilis e da continuada incidência de casos, o Ministério da Saúde recomenda a instituição de comitês de investigação de transmissão vertical nos municípios, visando analisar oportunidades perdidas de prevenção da transmissão vertical, identificar as possíveis falhas e apontar medidas de intervenção.



Para viabilizar a atuação dos comitês, foi elaborado um instrumento de referência, como o “Protocolo de Investigação de Casos de Transmissão Vertical”, que está disponível no endereço <http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes>.

Assim, espera-se que a implantação do conjunto dessas estratégias direcione para a eliminação dos casos de transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatite B e C no país, visando à melhoria da qualidade da gestão, da vigilância e da assistência.

As informações e orientações completas relativas à vigilância desses agravos encontram-se no Guia de Vigilância em Saúde (disponível em <http://www.saude.gov.br/bvs>), e os dados epidemiológicos são publicados periodicamente nos Boletins Epidemiológicos específicos (disponíveis em <http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes>).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, Seção 1, n. 108, 9 jun. 2014. Disponível em www.saude.gov.br/bvs. Acesso em: 23 abr. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 812 p. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs, acesso em 23 de abril de 2015.

RECOMENDAÇÕES SOBRE TESTAGEM NO ÂMBITO DA REDE CEGONHA

A Rede Cegonha é uma estratégia que visa assegurar a todas as brasileiras, atendimento adequado, seguro e humanizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), desde a confirmação da gravidez, passando pelo pré-natal, parto, pós-parto até a atenção infantil, conforme a Portaria Nº 1.459 de 24 de junho de 2011.

A usuária deve ser esclarecida sobre a importância da testagem no pré-natal, os benefícios do diagnóstico precoce, tanto para o controle da infecção materna quanto para a prevenção da transmissão vertical.

No momento da testagem, faz-se necessário um ambiente de confiança e respeito, que favoreça o vínculo e a avaliação de vulnerabilidades, permitindo atenção resolutive e articulação com os outros serviços de saúde para a continuidade da assistência.

Recomenda-se que todas as gestantes realizem teste rápido (TR) para HIV na primeira consulta, ou no primeiro trimestre de gestação. As gestantes cujos resultados sejam reagentes para o HIV devem ser encaminhadas para o seguimento ao pré-natal em serviços de atenção especializada em DST/aids de referência. No caso do resultado não reagente, recomenda-se a testagem para HIV no terceiro trimestre, segundo o Caderno de Atenção Básica nº32 de Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco.

Recomenda-se que todas as gestantes realizem teste rápido (TR) para HBV na primeira consulta, ou no primeiro trimestre de gestação ou quando iniciar o pré-natal. Gestantes diagnosticadas com infecção



pelo HBV devem ser encaminhadas para unidades obstétricas que assegurem a administração de vacina e da imunoglobulina específica para o vírus da hepatite B (HBIG) ao RN.

Recomenda-se que todas as gestantes realizem teste rápido (TR) para Sífilis na primeira consulta do pré-natal, idealmente no primeiro trimestre da gravidez, no início do terceiro trimestre (28ª semana), no momento do parto (independentemente de exames anteriores), e em caso de abortamento. Quando o TR for utilizado como triagem, nos casos reagentes, uma amostra de sangue deverá ser coletada e encaminhada para realização de um teste não treponêmico. Em caso de gestante, o tratamento deve ser iniciado com apenas um teste reagente, treponêmico ou não treponêmico, sem aguardar o resultado do segundo teste.

USO DOS TESTES RÁPIDOS NO PRÉ-NATAL, PARTO E PUERPÉRIO

A realização do diagnóstico da infecção pelo HIV, sífilis e HBV no pré-natal, parto e puerpério, com o uso de testes rápidos, possibilita a adoção quase imediata de medidas de profilaxia da transmissão vertical dos agravos, em função da rapidez do diagnóstico.

Os TR também devem ser indicados na admissão para o parto e, em último caso, no puerpério, em situações especiais:

- Gestante sem pré-natal;
- Gestante não testada durante o pré-natal;
- Gestante que não dispõe de resultado do teste (ou do registro do resultado no cartão de gestante);
- Gestante não testada e/ou sem resultado do segundo teste, no último trimestre de gestação;
- Gestante que se encontre em situação de risco acrescido, como, por exemplo: mulher soronegativa para o HIV que tenha parceiro infectado; profissional do sexo; usuária de álcool e outras drogas; troca de parceiro durante a gestação; ocorrência de uma infecção sexualmente transmissível (IST) durante a gestação, ou parceria sexual com IST, imigrantes cuja procedência é de alta prevalência de HIV, infecção por Tuberculose, independentemente do tempo transcorrido desde a realização do último teste anti-HIV.

O parto e o puerpério não se constituem momentos ideais para a realização do diagnóstico da infecção pelo HIV, Sífilise HBV, uma vez que o diagnóstico precoce possibilitaria a adoção de medidas mais efetivas para redução da transmissão vertical. Entretanto, como o momento do parto representa ainda elevado risco, devem-se realizar TR em parturientes e puérperas nas situações descritas acima. O diagnóstico de qualquer uma das infecções deve ser definido e informado à puérpera antes da alta hospitalar.

No caso de diagnóstico reagente com a utilização de TR, e considerando o curto período de permanência na maternidade, é fundamental criar oportunidades, que visem à orientação quanto às medidas de prevenção, adesão às recomendações e acompanhamento necessário.

O Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais indica o uso dos manuais técnicos para o diagnóstico seguro do HIV, Sífilis e HBV disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacoes>. Os manuais apresentam diferentes fluxogramas de testagem, considerando diversas situações nas quais se faz necessária a realização do diagnóstico das infecções.



PARTE I – TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV

1 ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA INFECÇÃO PELO HIV NA GESTAÇÃO, PARTO E PUERPÉRIO

Os TR para HIV devem ser executados de maneira sequencial. Realiza-se um teste rápido T1, caso esse seja não reagente, o diagnóstico está definido como “amostra não reagente para HIV”. Caso o T1 seja reagente, deve-se realizar o teste rápido T2 (de marca diferente do teste utilizado como T1). Se o resultado de T2 também for reagente, o diagnóstico está definido como “amostra reagente para HIV”, e a pessoa deverá ser encaminhada para a realização da Carga Viral de HIV. Se o T2 apresentar resultado não reagente, ou seja, resultados discordantes entre T1 e T2, nesse caso, deve-se repetir o fluxograma; persistindo a discordância dos resultados, uma amostra deve ser colhida por punção venosa e enviada ao laboratório para ser submetida a um dos fluxogramas definidos para laboratório. Ressalta-se que se deve seguir as recomendações para diagnóstico da infecção pelo HIV empregando testes rápidos definidas pela Portaria nº 29/2013.

De acordo com a literatura, apesar de raros, podem ocorrer resultados falso-positivos nos testes para HIV em gestantes em função da presença de aloanticorpos. A realização do teste de carga viral do HIV está indicada após a confirmação da infecção pelo HIV por qualquer um dos fluxogramas de diagnóstico. Sendo o resultado da carga viral superior a 1000 cópias/mL, o teste de genotipagem deverá ser solicitado e o sangue imediatamente coletado. Após essa conduta, deve-se introduzir a terapia antirretroviral.

Para mais detalhes sobre o uso de testes rápidos no diagnóstico da infecção pelo HIV, consultar o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, disponível em <http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes>.

1.1 REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos/ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. Disponível em www.aids.gov.br/pcdt.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.459/GM/MS, de 24 de junho de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. Diário Oficial da União, Brasília, Seção 1, n. 121, 27 jun. 2011. Disponível em <http://www.saude.gov.br/bvs>, acesso em 19 de março de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 29, de 17 de dezembro de 2013. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças e dá outras providências. Acesso em www.saude.gov.br/bvs.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica, nº 32. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília; 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2.ed.



Doran, TI, Parra, E. (2000). False-positive and indeterminate human immunodeficiency virus test results in pregnant women. *Arch Fam Med* 9, 924–929.

García T, Tormo N, Gimeno C, de Lomas JG, Navarro D. Performance of an automated human immunodeficiency virus (HIV) antigen/antibody combined assay for prenatal screening for HIV infection in pregnant women. *J Med Microbiol.* 2009 Nov;58(Pt 11):1529-30. doi: 10.1099/jmm.0.008599-0. Epub 2009 Jul 9.

2 ABORDAGEM INICIAL DA GESTANTE INFECTADA PELO HIV

Este capítulo abordará as recomendações para auxiliar o clínico e o ginecologista-obstetra no atendimento inicial de gestantes com diagnóstico de infecção pelo HIV no pré-natal e que não apresentem manifestações oportunistas, pois, nesse caso, a abordagem será direcionada para o manejo dessas condições, mediante o auxílio do infectologista ou clínico com experiência no tratamento de pessoas vivendo com HIV/aids.

2.1 ADESÃO NA GRAVIDEZ E PÓS-PARTO

Apesar das evidências que o desejo da mulher de proteger a saúde de seu filho e de se manter saudável leva à melhor adesão ao tratamento antirretroviral durante a gravidez, diferentes estudos demonstram que apenas cerca de 70% das grávidas em tratamento e sem exposição prévia aos ARVs atingem supressão viral próxima ao parto [João 2011, Patel 2007, Townsend 2008]. A principal causa para a não supressão viral neste grupo é a adesão insuficiente, que costuma se agravar após o parto. Para o sucesso das políticas atuais de tratamento e acompanhamento de gestantes infectadas pelo HIV durante o pré-natal e após o parto, a equipe de saúde deve estar atenta aos aspectos individuais e dinâmicos que podem afetar a adesão.

Uma revisão de estudos realizados na África e Ásia mostrou que uma proporção extremamente variável (17-80%) das mulheres revela seu diagnóstico ao parceiro, sendo as proporções mais baixas de revelação observadas entre mulheres diagnosticadas como parte do acompanhamento pré-natal e as maiores taxas de encontradas entre aquelas que procuraram voluntariamente o aconselhamento e testagem.

Uma revisão sistemática da literatura sobre adesão à TARV em mulheres grávidas e no pós-parto, publicada em 2014 e que incluiu estudos quantitativos e qualitativos mostrou que a adesão ao tratamento se associou a fatores como maior idade e escolaridade da mulher, à revelação do diagnóstico aos familiares e parceiro sexual e a capacidade de administrar o tratamento em meio às atividades diárias. O uso de álcool e outras substâncias psicoativas, o temor da revelação do diagnóstico na comunidade em que vive, e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde tem impacto negativo na adesão. A implementação de estratégias que visem a inserção dos filhos e do parceiro no sistema de saúde, ampliando a assistência à toda a família, é crucial para a melhoria da adesão. É imprescindível que essas mulheres recebam informações sobre os benefícios da TARV e que lhes seja garantido espaço para a discussão de eventuais temores sobre possíveis impactos negativos das medicações nos fetos e recém-nascidos. Neste sentido, a atitude e acolhimento por parte dos profissionais de saúde tem grande importância e podem também influenciar positivamente a adesão de gestantes e puérperas.

O período pós-parto pode ser acompanhado de alterações do humor que muitas vezes não são diagnosticadas e também interferem na adesão.



2.2 SEGUIMENTO CLÍNICO, LABORATORIAL E OBSTÉTRICO

Um dos objetivos da avaliação inicial de uma pessoa recém-diagnosticada com a infecção pelo HIV é estabelecer uma boa relação profissional-paciente. O uso de uma linguagem acessível ao paciente é fundamental para explicar os aspectos essenciais da infecção causada pelo HIV, bem como a importância do acompanhamento clínico-laboratorial e da terapia antirretroviral (TARV), contribuindo para a adesão ao seguimento e ao tratamento.

Os itens listados abaixo servem como um roteiro para orientar a abordagem no acompanhamento inicial da gestante infectada pelo HIV:

- Avaliar o nível de conhecimento da gestante sobre a doença e explicar o significado da infecção pelo HIV e sua evolução, assim como do risco de transmissão vertical e da elevada eficácia das medidas preventivas;
- Enfatizar o impacto positivo do início do uso de TARV para a prevenção da transmissão vertical e para a qualidade de vida, destacando a importância da adesão nesse processo;
- Identificar alguma condição que exija intervenção imediata, como sinais e sintomas sugestivos de manifestações oportunistas;
- Avaliar a necessidade de iniciar profilaxia para infecções oportunistas;
- Orientar para avaliação da parceria sexual e filhos(as).

O Quadro 2 detalha questões que devem ser pesquisadas na história inicial, tais como comorbidades, condições e hábitos de vida. Esses aspectos devem ser abordados pela equipe multidisciplinar de saúde, de acordo com a organização local.

QUADRO 2 – ASPECTOS A SEREM ABORDADOS NO ATENDIMENTO DA GESTANTE QUE VIVE COM HIV

Necessidades e informações para o manejo	Aspectos a serem abordados no atendimento inicial
Reação emocional ao diagnóstico	Avaliar nível de conhecimento sobre HIV/aids, esclarecer dúvidas de forma clara Avaliar o apoio familiar e social, assegurando confidencialidade e sigilo
Informações específicas sobre a infecção pelo HIV	Documentação do teste Tempo provável de soropositividade Situações de risco para a infecção Presença ou história de infecções oportunistas relacionadas ao HIV Contagem de LT-CD4+ e carga viral, genotipagem e TARV História de uso anterior de ARV: tempo de uso, adesão, eventos adversos prévios etc. Cartão de Imunizações Compreensão sobre a doença: explicação sobre transmissão vertical e horizontal, história natural, significado da contagem LT-CD4+, carga viral, TARV e genotipagem Utilização de preservativos História de sífilis e outras IST
Abordagem do risco	Uso de tabaco, álcool e outras drogas Interesse em reduzir os danos à saúde
Hábitos de vida	Rotinas diárias Hábitos nutricionais Atividade física
História clínica atual e	História de doença mental



Necessidades e informações para o manejo	Aspectos a serem abordados no atendimento inicial
passada	História de Tuberculose: PPD ¹ , doença e tratamento, companheiro com diagnóstico atual de Tuberculose Dislipidemias, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doenças autoimunes, distúrbios da tireóide Câncer de mama e câncer de colo uterino Hospitalizações prévias Uso de práticas integrativas
História reprodutiva	História de infecções ginecológicas Fatores de risco para gestação Menarca e ciclos menstruais Uso de contraceptivos Gestações, partos e interrupções de gestações
História social	Rede de apoio social (família, amigos, ONG) Condições de domicílio Condições de alimentação Emprego/profissão Aspectos legais
História familiar	Doenças cardiovasculares Dislipidemias Diabetes Mellitus Doenças auto-imunes

Como a infecção pelo HIV é de caráter sistêmico, é necessário, além do exame físico geral, observar atentamente os sinais clínicos sugestivos de manifestações da doença. O Quadro 3 lista sistemas que frequentemente expressam alguma manifestação clínica associada à infecção pelo HIV.

QUADRO 3 – ÓRGÃOS E SISTEMAS COMUMENTE ASSOCIADOS A MANIFESTAÇÕES DA INFECÇÃO PELO HIV NO EXAME INICIAL, EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

Órgãos e sistemas	Manifestações associadas/orientação
Pele	Pesquisar sinais de dermatite seborreica, foliculite, micose cutânea, molusco contagioso, Sarcoma de Kaposi
Cabeça e pescoço	Na orofaringe, pesquisar candidíase oral e/ou leucoplasia pilosa Realizar, sempre que possível, a fundoscopia quando LT-CD4+ $\leq$ 50 células/mm ³
Linfonodos	Pesquisar linfadenopatias
Abdome	Pesquisar hepatomegalia ou esplenomegalia, massas palpáveis
Sistema neurológico	Pesquisar sinais focais e avaliar estado cognitivo
Trato genital inferior	Examinar a região vaginal, anal e perianal, pesquisando corrimento, úlceras e lesões sugestivas de infecção pelo HPV ou de neoplasias

¹ Para mais informações sobre a indisponibilidade de PPD, consultar a Nota Informativa nº 08, de 2014 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS e o Ofício Circular nº2/2015/CGPNCT/DEVIT/SVS/MS.



2.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL INICIAL

A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico-obstétrico de gestantes infectadas pelo HIV tem como objetivo avaliar a condição geral de saúde da mulher e identificar o status da infecção pelo HIV (situação imunológica e virológica inicial), a presença de comorbidades e de fatores que possam interferir na evolução da gravidez.

A carga viral (CV) é um dos fatores associados ao risco de transmissão vertical do HIV e auxilia na definição da via de parto. A taxa de transmissão é inferior a 1% em gestantes em uso de antirretrovirais que mantêm níveis de carga viral abaixo de 1.000 cópias/ml, sendo, portanto, muito baixa quando a carga viral estiver indetectável. Além disso, a carga viral é utilizada para monitoramento da gestante infectada pelo HIV, auxiliando na avaliação da resposta ao tratamento antirretroviral.

Durante o seguimento da gestante infectada pelo HIV, devem ser realizados pelo menos três exames de carga viral durante a gestação:

- na primeira consulta do pré-natal, para estabelecer a magnitude da viremia;
- entre 4 e 8 semanas após a introdução do esquema antirretroviral, para avaliar a resposta ao tratamento;
- a partir da 34ª semana, para indicação da via de parto.

Quando o esquema antirretroviral for modificado por qualquer motivo, o seguimento virológico (acompanhamento com carga viral) deve ser realizado entre quatro e oito semanas após a mudança de esquema e a partir da 34ª semana, para definir a via de parto.

A contagem de células LT-CD4+ deverá ser realizada na primeira consulta de pré-natal e pelo menos a cada três meses durante a gestação.

2.4 PERIODICIDADE DE CONSULTAS E SEGUIMENTO LABORATORIAL

O número mínimo de consultas de pré-natal recomendado é de pelo menos seis, sendo a primeira consulta realizada idealmente até a 14ª semana de gestação.

O Quadro 4 apresenta os exames sugeridos para estruturar a abordagem laboratorial inicial e a frequência de realização durante as consultas de pré-natal.

QUADRO 4 – PERIODICIDADE DE REALIZAÇÃO DE EXAMES DURANTE A GESTAÇÃO

Exame	Trimestre				Comentário
	Inicial	1º	2º	3º	
Hemograma	X	X	X	X	
Tipagem sanguínea	X		X		
Coombs Indireto	X			X	Se o resultado for positivo, realizar imunização
Glicemia de jejum	X	X	X	X	
Teste de tolerância à glicose 75g			X		Entre 24º e 28º semana
Exame sumário de urina e Urocultura	X	X	X	X	
Provas de função hepática	X	X	X	X	Em caso de uso de nevirapina, deve-se realizar o controle quinzenal nas primeiras 18 semanas. Após esse período, o controle deve ser mensal.
Prova de função renal (Uréia e creatinina)	X				Bimestral, se em uso de TDF



Contagem de LT-CD4+	X				
Carga viral (RNA – HIV)					Na primeira consulta, devendo ser repetido após 4-6 semanas de início da TARV e pelo menos a cada 3 meses durante a gestação, e aproximadamente na 34ª semana para auxílio na definição da via de parto. Caso a CV seja detectável, avaliar adesão e a possibilidade de realizar genotipagem (CV>1000 cópias/mL)
Genotipagem	X				Coletar antes do início da TARV e nos casos de falha virológica (CV>1000 cópias em 2 coletas). Iniciar TARV em gestantes virgens de tratamento enquanto se aguarda o resultado de genotipagem
Teste treponêmico (ex.: TR) e/ou teste não treponêmico (ex.: VDRL)	X			X	Realizar testagem na admissão para o parto
Anti-HAV	X				Na primeira consulta; imunizar em caso de resultado negativo em gestantes coinfectadas com HCV
HBsAg	X				Na primeira consulta; imunizar em caso de resultado negativo
Anti-HCV	X				Na primeira consulta; imunizar em caso de resultado negativo
Sorologia para citomegalovírus	X	X	X	X	Repetir caso o exame inicial seja negativo
Sorologia para toxoplasmose (IgM, IgG)	X	X	X	X	Sorologia trimestral para IgG
Sorologia para Chagas	X				Na primeira consulta, indicada para áreas endêmicas
Citopatológico do colo do útero	X				Repetir e encaminhar para colposcopia (e, se necessário, biópsia) em caso de resultado alterado (ASCUS ou NIC)
Swab vaginal e anal para pesquisa de estreptococo do grupo B	X			X	Entre semana 35/37. Se a cultura for positiva, indicar profilaxia com penicilina G cristalina endovenosa durante o trabalho de parto
Exame especular com realização de teste de pH e teste das aminas (teste do cheiro ou de Whiff)	x			x	Sempre que houver sinais e sintomas de vaginite
PPD ^a (Reação de Mantoux)	X				Resultado ≥ 5 mm: realizar a investigação de tuberculose ativa. Caso a investigação seja negativa, indicar a profilaxia com isoniazida associada à piridoxina. Na ausência de PPD@, iniciar isoniazida em casos específicos

Legenda: ASCUS: sigla em inglês para "Células escamosas atípicas de significância indeterminada".

NIC: sigla em inglês para "Neoplasia intraepitelial cervical".

Nota: @ Para informações sobre a disponibilidade de PPD, consultar o Ofício Circular n.º

2/2015/CGPNCT/DEVIT/SVS/MS e a Nota Informativa nº 08, DE 2014 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS

2.5 ABORDAGEM NUTRICIONAL DA GESTANTE INFECTADA PELO HIV

A alimentação das gestantes difere dos adultos basicamente por conta da necessidade aumentada de nutrientes para possibilitar o adequado desenvolvimento do feto. As necessidades nutricionais e energéticas podem variar segundo a avaliação do estado nutricional pré-gestacional, o estágio da infecção pelo HIV, as comorbidades (como diabetes, hipertensão ou obesidade), o estilo de vida e a atividade física habitual.



No caso de gestantes vivendo com HIV/aids, deve-se avaliar se é um caso estável, assintomático ou se há alguma complicação ou sintoma de aids. Para gestantes assintomáticas, as recomendações não diferem dos cuidados com qualquer outra gestante de baixo risco. Deve-se seguir uma alimentação saudável, observando as necessidades nutricionais naturalmente aumentadas nessa condição fisiológica.

No **Manual Técnico para o Pré-Natal de Alto Risco** estão disponíveis também orientações para gestantes que apresentam comorbidades como anemias, diabetes, entre outras que tornam o pré-natal de alto risco. Todas essas condições devem ser consideradas no cálculo das necessidades nutricionais.

2.6 INVESTIGAÇÃO DE TUBERCULOSE (TB) EM GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS

Uma vez que a tuberculose é a principal causa de óbito definida em PVHA, recomenda-se que seja pesquisada em todas as consultas, inclusive durante o pré-natal. Deve-se questionar a gestante sobre a presença de tosse, febre, emagrecimento e/ou sudorese noturna. A presença de qualquer um desses sintomas pode indicar TB ativa e deve ser investigada.

A prova tuberculínica (PT) é importante para o diagnóstico da infecção latente da tuberculose (ILT) e constitui um marcador de risco para o desenvolvimento de tuberculose ativa, devendo ser realizada em todas as PVHA assintomáticas para tuberculose.

Caso a PT seja menor que 5 mm, recomenda-se que seja repetida anualmente e também após a reconstituição imunológica com o uso da TARV. O tratamento da infecção latente com isoniazida é recomendado para todas as PVHA com PT ≥ 5 mm, desde que excluída tuberculose ativa

Caso o PPD não esteja disponível, e afastada a possibilidade de TB ativa deve-se considerar a instituição da profilaxia com isoniazida (INH) nas seguintes situações:

- vulneráveis que vivem confinadas ou em situação precária de moradia (imigrantes ou não),
- gestantes que convivam com tossidores crônicos,
- gestantes em uso prolongado de corticoides e drogas imunossupressoras.

As gestantes infectadas pelo HIV e com tosse prolongada, independente da contagem de linfócitos T-CD4+, deve ser solicitado escarro para realização do teste rápido da tuberculose e pesquisa direta do bacilo de Koch (BK).

Para mais informações sobre tratamento da coinfeção TB-HIV, consultar o **Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil**, disponível em www.saude.gov.br/tuberculose.

2.7 IMUNIZAÇÕES NA GESTANTE VIVENDO COM HIV/AIDS

Além dos aspectos que dizem respeito à gestação, é preciso considerar as condições imunológicas da gestante vivendo com HIV/aids. Na infecção pelo HIV, à medida que aumenta a imunossupressão, reduz-se a possibilidade de resposta imunológica consistente.

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência grave com contagem de LT-CD4+ inferior a 200 células/mm³, até que um grau



satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de TARV, o que proporciona melhora na resposta vacinal e reduz o risco de complicações pós-vacinais.

Alguns estudos demonstram elevação transitória da carga viral após a imunização, fenômeno denominado transativação heteróloga, o qual tem duração de aproximadamente quatro semanas. Essa elevação da viremia, mesmo que transitória, pode aumentar o risco de transmissão do HIV intraútero, sendo mais uma razão para postergar o início do esquema vacinal para após o início do tratamento antirretroviral. Além disso, devido à transativação heteróloga, a vacinação deve ser evitada no final da gestação, já que este é o período de maior risco de transmissão fetal.

A vacina da febre amarela deve ser evitada; porém, em regiões de risco elevado, ela poderá ser realizada, devido à alta morbimortalidade da doença, a partir do terceiro trimestre da gestação, sempre considerando a relação risco-benefício.

As imunizações que podem ser indicadas na gestação de mulheres vivendo com HIV/aids estão especificadas no Quadro 5.



QUADRO 5 – IMUNIZAÇÕES RECOMENDADAS EM GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS

Imunização	Recomendação
Vacina para pneumococo	Indicada para pessoas vivendo com HIV/AIDS
Vacina para tétano e difteria (dT)	Recomendada. Indicado o reforço caso a última dose tenha sido administrada há mais de 5 anos.
Vacina acelular contra difteria, tétano e coqueluche (dTpa)	Se a gestante não for vacinada ou o estado vacinal for desconhecido, indicar três doses (esquema padrão) e considerar uma dose da dTpa. Caso a gestante precise do reforço de difteria e tétano, poderá realizá-lo contendo as três vacinas (dTpa) após a 27ª semana, conforme orientações sobre imunização contra a coqueluche em gestantes.
Vacina para hepatite B	Recomendada para as gestantes suscetíveis (Anti-HBs negativas), em situação de risco. A dose deve ser o dobro daquela recomendada pelo fabricante: momento 0, 1, 2 e 6 ou 12 meses.
Imunoglobulina humana para vírus da hepatite B (HBIG)	Recomendada para as gestantes suscetíveis (anti-HBs negativas), as usuárias de drogas que compartilham seringas e agulhas, aquelas que tenham tido contato sexual desprotegido com pessoas HBsAg positivas ou em caso de vítimas de violência sexual. Deve ser iniciada ainda nos primeiros 14 dias de exposição.
Vacina para hepatite A	Recomendada para as gestantes suscetíveis (anti-HAV negativas) co-infectadas com hepatite B ou C. Realizar duas doses com intervalo de 6 meses.
Influenza/ H1N1	Recomendada anualmente para os infectados pelo HIV, antes do período da influenza. Vacina inativada trivalente, 1 dose anual, pode ser feita na gestação.
Imunoglobulina para vírus da varicela- zoster (VVZ)	Recomendada para as gestantes suscetíveis (anti-VVZ negativas), após exposição

As vacinas com vírus vivo atenuado são contra-indicadas na gestação. Contudo, a imunização para a febre amarela deverá ser indicada, considerando-se o risco-benefício. Mais informações estão disponíveis no Quadro 6.

QUADRO 6 – RECOMENDAÇÕES PARA IMUNIZAÇÃO PARA FEBRE AMARELA EM GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS

Situação Clínica	Recomendação
Gestantes, independentemente do estado vacinal	A vacinação está contraindicada. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o benefício e o risco da vacinação
Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de idade, independentemente do estado vacinal	A vacinação não está indicada, devendo ser adiada até a criança completar seis meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o benefício e o risco da vacinação. Em caso de mulheres que estejam amamentando e receberam a vacina, o aleitamento materno deve ser suspenso preferencialmente por 28 dias após a vacinação (com um mínimo de 15 dias)

A vacina de HPV não está indicada para as gestantes. No entanto, em situação de vacinação inadvertida, não se recomenda a interrupção da gestação. A gestante deve ser acompanhada durante o pré-natal. O esquema deve ser completado após o parto.

Para mais informações, consultar o calendário nacional de imunizações, disponível em www.saude.gov.br/pni e documentos específicos.



2.8 REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Recomendações para vacinação para pessoas infectadas pelo HIV. 2002.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco - Série A. Normas e Manuais Técnicos - Cadernos de Atenção Básica nº 32, 2012, . 318 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Caderneta da Gestante 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico (Série A. Normas e Manuais Técnicos) 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia alimentar para a população brasileira 2ed ed2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 176 p. : il.

Ian Hodgson, Mary L. Plummer, Sarah N. Konopka, Christopher J. Colvin, Edna Jonas,

Jennifer Albertini, Anouk Amzel, Karen P. Fogg. A Systematic Review of Individual and Contextual Factors Affecting ART Initiation, Adherence, and Retention for HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. PLOS ONE, 2014, 9 (11): e111421.

Joao EC, Gouvêa MI, Menezes JA, Sidi LC, Cruz MLS, Berardo PT, Ceci L, Cardoso CA, Teixeira MLB, Calvet GA. Factors associated with viral load suppression in HIV-infected pregnant women. International Journal of STD & AIDS, vol 23, p.44-47, 2012.

Medley A, Garcia-Moreno C, McGill S, Maman S (2004). Rates, barriers and outcomes of HIV serostatus disclosure among women in developing countries: implications for prevention of mother-to-child transmission programmes. *Bulletin of the World Health Organization*, 82(4):299-307].

Patel D, Cortina-Borja M, Thorne C, Newell MI. Time to undetectable viral load after highly active antiretroviral therapy initiation among HIV-infected pregnant women. Clin Infect Dis

Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. BJOG 2008; 115:1078-86.



3 TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NA GESTAÇÃO

3.1 ESTRATÉGIA B+

A terapia antirretroviral está indicada para toda gestante infectada pelo HIV, independente de critérios clínicos e imunológicos, e não deverá ser suspensa após o parto, independente do nível de LT-CD4+ no momento do início do tratamento **(1a, A)**. Tal diretriz, conhecida internacionalmente como Opção B+, visa:

- suprimir a replicação viral de forma sustentada, prevenindo a transmissão vertical e sexual do HIV;
- reduzir o risco de progressão da doença, diminuindo a morbidade e a mortalidade associadas ao HIV;
- melhorar a qualidade de vida;
- preservar e, quando possível, restaurar o sistema imunológico;
- evitar uso intermitente de ARV em diferentes gestações;
- promover proteção precoce, em relação a transmissão vertical, em futuras gestações.

A utilização da TARV reduz significativamente a possibilidade de transmissão sexual do HIV **(AII)**. Destaca-se que, mesmo em uso de TARV, há fatores que podem aumentar a transmissão, como a presença de infecções sexualmente transmissíveis. Portanto, o uso de preservativos deve ser sempre estimulado, mesmo em pacientes que apresentem supressão viral.

A TARV poderá ser iniciada na gestante antes mesmo de se ter os resultados dos exames de LT-CD4+ e carga viral, principalmente, nos casos de gestantes que iniciam tardiamente acompanhamento pré-natal, com o objetivo de se alcançar a supressão viral o mais rapidamente possível.

3.2 GENOTIPAGEM PRÉ TRATAMENTO

A genotipagem pré-tratamento **está indicada para todas as gestantes infectadas pelo HIV**, de forma a orientar o esquema terapêutico inicial **(2a, B)**. A realização de genotipagens para gestante deve ser considerada uma prioridade dentro da rede de assistência, uma vez que a escolha de um esquema antirretroviral eficaz tem impacto direto na transmissão do HIV. Contudo, ressalta-se que o início do tratamento não deve ser retardado devido a não obtenção do resultado desse exame.

3.3 GESTANTE VIRGENS DE TARV

Devido à potência de inibição da replicação viral, menor risco de resistência viral em curto prazo e maior segurança dos antirretrovirais, a TARV deve ser administrada a todas as gestantes infectadas pelo HIV, com associação de três antirretrovirais, independentemente da situação virológica, clínica ou imunológica **(1a, A)**.

3.3.1 PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO — ESQUEMA ARV COM INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (ITRNN)

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e nucleotídeos (ITRN/ITRNT) associados a um ITRNN **(1a, A)**.



O esquema preferencial de primeira linha deve ser:

Esquema de Terapia Inicial – Primeira Linha de Tratamento
TDF + 3TC + EFV*

* na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível

3.3.2 ESCOLHA DE INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS (ITRN)

A associação tenofovir/lamivudina (TDF/3TC) é a associação preferencial nas gestantes infectadas pelo HIV, pois possui facilidade posológica (dose única diária); atividade contra o vírus da hepatite B, além de um perfil de toxicidade favorável comparado a lipoatrofia e a toxicidade hematológica associadas à zidovudina (AZT). **(1b, A)**.

Dados sobre o uso do tenofovir durante o primeiro trimestre de gestação não demonstraram aumento em defeitos congênitos quando comparado à população geral. Além disso, esse ARV foi bem tolerado durante a gestação.

Nos casos de impossibilidade do uso do TDF +3TC, a associação AZT+ 3TC é a segunda opção de escolha. Caso esta associação não possa ser usada, recomenda-se então o uso do abacavir (ABC) associado à 3TC como terceira opção.

A didanosina está contraindicada na gestação, devido à ocorrência de aumento significativo de defeitos congênitos associados a esse ARV **(1b, A)**.

Casos Excepcionais:

Para os casos em que a dupla de ITRN (TDF/3TC) estiver contraindicada, deve-se proceder da seguinte maneira:

Esquema de Primeira Linha – Alternativo			
Contra-indicação TDF	ao	1ª opção: AZT	utilizar
Contra-indicação 3TC	ao	2ª opção: ABC	utilizar

3.3.3 ESCOLHA DOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (ITRNN)

Quanto à escolha dos ITRNN na gestação, o efavirenz (EFV) constitui o ITRNN de escolha para composição do esquema de primeira linha de tratamento **(1a, B)**. Os primeiros relatos sobre uso de EFV na gestação demonstravam defeitos congênitos tanto em primatas (anencefalia, microftalmia e fenda palatina) quanto em humanos (defeitos de tubo neural), levando à contraindicação de seu uso no primeiro trimestre de gestação ou em mulheres com desejo de engravidar.

Contudo, recentemente foi publicada por Ford et al uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso de EFV no primeiro trimestre de gestação em mulheres vivendo com HIV/Aids. Nessa revisão foram incluídos 23 estudos, com um total de 2026 nascidos vivos expostos ao EFV no primeiro trimestre de gestação. Não se observou diferença no aumento de risco de anomalias congênitas entre os grupos expostos e não expostos ao efavirenz (RR 0.78, IC 95% 0.56 – 1.08). A incidência de defeitos no tubo



neural foi baixa, 0.05% (IC 95% 0.01 -0.28) e similar à incidência na população em geral. Assim, a revisão não mostrou evidência de risco aumentado para anomalias em geral e aquelas associadas ao sistema nervoso central em conceitos de gestantes vivendo com HIV/aids expostas ao EFV no primeiro trimestre da gestação.

Desse modo, considerando a segurança no uso do efavirenz em gestantes infectadas pelo HIV, esse ARV passa a compor o esquema preferencial de primeira linha de tratamento de ARV em gestante, inclusive no primeiro trimestre. Essa recomendação também traz como vantagem a harmonização com os esquemas de primeira linha para adultos e pessoas coinfectadas com tuberculose. Além disso, encontra-se disponível em dose fixa coformulada, facilitando a adesão e garantindo maior eficácia do esquema.

Caso haja contraindicação clínica ao uso do efavirenz, indica-se a nevirapina para composição do esquema de primeira linha de tratamento. Apesar de existirem relatos apontando uma frequência aumentada de eventos adversos associados à nevirapina em mulheres, especialmente em gestantes, uma metanálise recente demonstrou que apesar de alta, a frequência de eventos adversos não é maior que a observada na população em geral.

Nessa metanálise foram incluídos 20 estudos, com um total de 3659 gestantes expostas à nevirapina. A proporção de gestantes que apresentaram hepatotoxicidade grave foi de 3.2% (IC 95%, 2.1–4.3%), rash grave em 3.2% dos pacientes (IC 95%, 2.1–4.3%) e 6.1% descontinuaram o uso de nevirapina por eventos adversos (IC 95%, 3.9–8.3%). Apenas em gestantes com CD4 maior que 250 células/mm³ houve uma tendência não significativa de aumento da probabilidade de eventos adversos cutâneos (OR 1.4, IC 95% 0.8–2.4) e hepatotoxicidade grave (OR 1.5, IC 95% 0.9-2.3).

Habitualmente, o exantema precede a ocorrência de hepatotoxicidade. Portanto, o surgimento de exantema deve determinar a suspensão do medicamento. Ressalta-se a coinfeção com hepatites virais como um fator associado à toxicidade hepática para gestantes em uso de nevirapina. Assim, para pacientes em uso deste ARV devem-se monitorar as provas de função hepática de forma sistemática, conforme o Quadro 4 deste protocolo.

Quando indicado iniciar o tratamento com nevirapina, as doses devem ser escalonadas para diminuir o risco de efeitos adversos, notadamente o exantema. Inicia-se com um comprimido ao dia durante os primeiros 14 dias, passando-se à dose plena de um comprimido a cada 12 horas, a partir do 15º dia.

Casos Excepcionais:

Para os casos em que o EFV estiver contraindicado, deve-se recomendar o uso da NVP.

Esquema de Primeira Linha – Alternativo			
Contra-indicação EFV	ao	1ª opção: NVP	utilizar

3.3.4 SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO – ESQUEMA ARV COM INIBIDOR DE PROTEASE/RITONAVIR COMO ADJUVANTE FARMACOLÓGICO (IP/R)

O uso de esquemas ARV contendo IP/r deve ser considerado somente na impossibilidade de uso de ITRNN. Esquemas envolvendo IP devem ser sempre combinados com ritonavir como adjuvante farmacológico, que tem a vantagem de proporcionar níveis sanguíneos do IP mais elevados e estáveis, por tempo mais longo, o que determina um menor risco de mutações que confirmam resistência viral (**1b, A**).



Na impossibilidade de composição do esquema ARV com ITRNN, o IP/r de escolha para terapia inicial deve ser o lopinavir/r (LPV/r), com base na maior experiência de uso, na alta potência de supressão viral e no perfil de segurança na gestação **(1b, A)**.

A posologia do LPV/r na gestação deve ser de duas tomadas diárias (dois comprimidos de 12/12h), pois não há dados que subsidiem sua utilização uma vez ao dia.

O atazanavir (ATV) reforçado com ritonavir é a alternativa ao lopinavir/r, apresenta pequena alteração farmacocinética, passagem transplacentária ao redor de 10%, e alguns estudos relatam discreto aumento da bilirrubina indireta no recém-nascido.

Em relação ao fosamprenavir (FPV), não existem dados que demonstrem a segurança de seu uso na gestação. O FPV e o LPV/r na apresentação solução oral são contraindicados na gestação, devido a presença de propilenoglicol. O saquinavir/r (SQV/r) pode ser considerada uma opção terapêutica para gestantes que não puderem utilizar LPV/r e ATV/r.

Esquema de Segunda Linha			
Contra-indicação aos ITRNN	aos	1ª opção: LPV/r	utilizar
Contra-indicação LPV/r	ao	2ª opção: ATV/r	utilizar

Principalmente nos casos de gestantes que iniciam tardiamente acompanhamento pré-natal, com o objetivo de se alcançar a supressão viral o mais rapidamente possível, não se deve aguardar resultados de exames laboratoriais para início de TARV.

Estudos sobre o uso de inibidores de integrase no esquema de primeira linha em gestantes com início tardio de TARV (terceiro trimestre de gestação) com vistas à rápida redução de carga viral estão em andamento. No momento, não há evidências disponíveis que suportem essa indicação.

O Quadro 7 apresenta o resumo dos esquemas de terapia antirretroviral em gestantes vivendo com HIV/aids.

QUADRO 7 – ESQUEMAS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS

Esquema de Terapia Antirretroviral			
Primeira linha de tratamento		Drogas Alternativa	
TDF + 3TC + EFV*		Contraindicação ao TDF: AZT	
		Contraindicação ao TDF e AZT: ABC	
		Contraindicação ao EFV: NVP	
Segunda linha de tratamento		Drogas alternativas	
Contraindicação aos ITRNN		LPV/r	
Contraindicação ao LPV/r		ATV/r	



3.4 GESTANTE EM USO DE TARV COM CARGA VIRAL INDETECTÁVEL

Para aquelas gestantes infectadas pelo HIV, que já vêm em uso de TARV prévio ao diagnóstico da gestação, apresentando supressão viral, **deve-se manter o mesmo esquema ARV**. Essa recomendação também deve ser considerada para aquelas que vêm em uso de esquemas com EFV.

3.5 GESTANTE EM USO DE TARV COM CARGA VIRAL DETECTÁVEL

Todas as gestantes que, após seis meses de início ou troca de esquema ARV, apresentem duas cargas virais consecutivas detectáveis, com intervalo de quatro semanas, devem ser consideradas em falha virológica.

Nessas situações, também reforça-se a realização do exame de genotipagem para o HIV, disponível no SUS, como ferramenta de detecção de resistência aos antirretrovirais, que possibilita a escolha de esquemas ARV com maior chance de supressão viral, evita trocas desnecessárias e toxicidade de medicamentos inativos.

Para a realização do teste de genotipagem nas gestantes vivendo com HIV/Aids em falha terapêutica são necessários **TODOS** os critérios abaixo:

1. Falha virológica confirmada em coleta consecutiva de carga viral após intervalo de quatro semanas, ou queda menor que 1 log;
2. Carga viral superior a 1.000 cópias/mL;
3. Uso regular de TARV, com adesão, há pelo menos seis meses.

O manejo antirretroviral de gestantes que apresentam falha virológica e necessitam de esquemas de resgate deve ser estruturado por médicos experientes em terapia antirretroviral.

A escolha de esquemas antirretrovirais de resgate deve considerar conceitos e princípios importantes para avaliação da resistência genotípica. Nas situações em que há dúvida quanto à aplicação desses princípios e ao manejo do caso, recomenda-se que o médico assistente consulte uma retaguarda técnica existente na rede, como Médicos de Referência em Genotipagem (MRG), câmaras técnicas ou serviços de referência para adultos infectados pelo HIV, que detenham ampla experiência no tratamento de pacientes multiexperimentados.

Para mais informações a respeito da estruturação de esquemas de resgate, consultar o documento “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos”, disponível em www.aids.gov.br/pcdt.

3.6 SEGURANÇA DOS ANTIRRETROVIRAIS NA GESTAÇÃO

A incidência de reações adversas em gestantes e crianças expostas a medicamentos ARV para profilaxia da transmissão vertical do HIV é baixa. Além de pouco frequentes, os efeitos adversos geralmente são transitórios e de intensidade leve a moderada, tanto nas gestantes quanto nas crianças.



Tais efeitos raramente determinam a suspensão da utilização dos ARV, já que a eficácia desses medicamentos na prevenção da transmissão vertical do HIV sobrepõem-se aos riscos das reações adversas.

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem afetar a cinética da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos, alterando potencialmente a susceptibilidade da gestante à toxicidade aos diferentes fármacos.

A associação entre o nascimento de crianças com malformações congênicas e a exposição aos ARV durante a vida intrauterina foi objeto de diversos estudos observacionais. Análise dos dados do registro americano e estudos realizados na Europa mostraram que a prevalência de malformações congênicas nessas crianças é semelhante à encontrada na população geral.

O Quadro 8 apresenta os ARV disponíveis no SUS e as recomendações para uso na gestação.



QUADRO 8 – SEGURANÇA DE ANTIRRETROVIRAIS NA GESTAÇÃO DISPONÍVEIS NO SUS NA GESTAÇÃO

Antirretroviral	Recomendação na gestação
Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos e Nucleotídeos (ITRN(t))	
• São recomendados para o uso na gestação como parte do esquema de primeira linha de ARV	
Abacavir (ABC)	- Alta taxa de transferência placentária para o feto - Sem evidência de teratogenicidade em humanos - Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em cerca de 5% a 8% em pacientes não-grávidas. Uma porcentagem muito menor são fatais e normalmente associados à reexposição da droga. A frequência das reações na gestação é desconhecida - O teste para o HLA-B*5701[#] identifica pacientes com risco de reações, contudo não se encontra disponível do SUS. Caso seja realizado, deve-se documentar no prontuário do paciente - As gestantes devem ser educadas sobre sintomas de reação de hipersensibilidade
Lamivudina (3TC)	- Alta taxa de transferência placentária para o feto - Sem evidência de teratogenicidade em humanos - Se a paciente apresentar coinfeção HIV-HBV, pode haver <i>flare</i> viral de vírus B se a droga for interrompida no pós-parto
Tenofovir (TDF)	- Alta taxa de transferência placentária para o feto - Sem evidência de teratogenicidade em humanos - Estudos em macacos (com doses 2xsuperiores que em humanos) mostraram redução do crescimento fetal e redução da porosidade óssea após dois meses do início da terapia antirretroviral. Estudos em humanos não mostraram efeito no crescimento intra-uterino, embora se tenha um estudo no qual foi observado baixo comprimento e circunferência cefálica
Zidovudina (AZT)	- Alta taxa de transferência placentária para o feto - Sem evidência de teratogenicidade em humanos
Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	
• ITRNN são drogas recomendadas para uso em combinação com 2 ITRN	
• Reações de hipersensibilidade, incluindo toxicidade hepática e <i>rash</i> são mais comuns em mulheres; não está claro se o risco aumenta na gestação	
Efavirenz (EFV)	- Transferência placentária moderada para o feto; - Em humanos, não existe aumento de risco de defeitos congênitos associados à exposição ao EFV no primeiro trimestre de gestação.
Nevirapina (NVP)	- Alta taxa de transferência placentária para o feto - Sem evidência de teratogenicidade em humanos - Tendência não significativa de aumento da toxicidade hepática associada com rash cutâneo em mulheres com CD4≥250 células/mm³; gestação não parece aumentar o risco - Níveis iniciais elevados de transaminases podem aumentar o risco de toxicidade de NVP - Mulheres que engravidam durante tratamento com NVP e estão tolerando bem a medicação podem mantê-lo, independente da contagem de LT-CD4+
Inibidores de Protease (IP)	
• Hiperglicemia, diabetes <i>mellitus</i> de início recente ou exacerbação de quadro prévio e cetoacidose diabética em pacientes em uso de IP; não está claro se a gestação aumenta o risco	
• Dados conflitantes sobre parto pré-termo em mulheres em uso de IP	
Atazanavir (ATV)	- Transferência placentária baixa - Sem evidência de teratogenicidade humana - Deve ser administrado em baixa dose em regimes que contenham o RTV - Efeito <i>in utero</i> de exposição de ATV na bilirrubina indireta em RN é incerto. Elevações fisiológicas isoladas de bilirrubina em neonatos foram observados em alguns estudos clínicos



Antirretroviral		Recomendação na gestação
Darunavir (DRV)		• Transferência placentária mínima • Dados insuficientes para acessar a teratogenicidade em humanos • Sem evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos • Deve ser administrado em baixa dose em regimes que contenham o RTV
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)		• Transferência placentária mínima • Sem evidência de teratogenicidade humana • Solução oral contém 42% de álcool e 15% de propilenoglicol e não é recomendado na gestação • Dose única diária de LPV/r não é recomendada na gestação
Ritonavir (r)		• Transferência placentária baixa • Sem evidência de teratogenicidade em humanos • Solução oral contém 43% de álcool e não é recomendado na gestação
Saquinavir (SQV)		• Transferência placentária mínima • Dados insuficientes para acessar a teratogenicidade em humanos • Sem evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos • Deve ser administrado em baixa dose em regimes que contenham o RTV • ECG de base em pacientes pelo fato de terem sido observados prolongamento de intervalo PR e/ou QT • Contra-indicado em pacientes com distúrbios de condução cardíaca
Tipranavir (TPV)		• Transferência placentária moderada relatada em um paciente • Dados insuficientes para acessar a teratogenicidade em humanos • Sem evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos • Deve ser administrado em baixa dose em regimes que contenham o RTV
Inibidores de entrada e de fusão		
• Dados indisponíveis na literatura sobre teratogenicidade de drogas		
Enfuvirtida (T20)		• Transferência placentária mínima ou baixa
Maraviroque (MVC)		• Mínima a baixa transferência placentária • Sem dados sobre teratogenicidade em humanos
Inibidores de integrase		
• Dados indisponíveis na literatura sobre teratogenicidade de drogas		
Raltegravir (RAL)		• Alta transferência placentária • Dados insuficientes para avaliar teratogenicidade em humanos. • Aumento de variantes esqueléticas em ratos, sem aumento de defeitos em coelhos • Relatos de casos de elevação de transaminases com uso tardio na gestação. Casos severos e potencialmente fatais e lesões de pele fatais e reações de hipersensibilidade relatados em adultos não grávidos • Tabletes mastigáveis contém fenilalanina
Nota: # O HLA-B*5701 é o teste utilizado para avaliar hipersensibilidade ao ABC. No entanto, ainda não se encontra disponível no âmbito do SUS.		

Fonte: adaptado de DHHS



3.7 MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DA TARV

Os efeitos adversos mais comuns nas primeiras semanas de tratamento antirretroviral são semelhantes àqueles que ocorrem com os adultos em geral. A ocorrência de hiperêmese gravídica pode levar à necessidade de postergar o início do tratamento.

A lamivudina habitualmente é bem tolerada, sendo rara a ocorrência de efeitos adversos como pancreatite ou neuropatia periférica.

Com o uso do efavirenz, podem ocorrer sintomas associados ao sistema nervoso central, tais como: tonturas, “sensação de embriaguez”, sonolência ou insônia, dificuldade de concentração e sonhos vívidos (sensação forte de realidade). Usualmente esses sintomas se restringem às primeiras semanas de uso, e uma boa opção é recomendar o uso da droga antes de dormir.

O desenvolvimento de exantema grave, geralmente com lesões maculopapulares do tipo eritema multiforme, associado ao uso da nevirapina, parece ser 5,5 a 7,3 vezes mais frequente entre mulheres do que entre homens. Habitualmente, o exantema precede a ocorrência de hepatotoxicidade. Portanto, o surgimento de exantema deve determinar a suspensão do medicamento.

Os principais efeitos adversos relatados com o lopinavir/r após o início do tratamento são diarreia, náuseas, astenia, dor abdominal, cefaleia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia. A diarreia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos. Outros efeitos adversos menos frequentes incluem: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia.

O atazanavir pode causar o aumento da bilirrubina total, à custa da fração indireta, com presença de icterícia em alguns casos. A elevação das transaminases pode ocorrer em cerca de 2 a 7% dos casos.

O Quadro 9 apresenta o manejo clínico dos eventos adversos mais comuns dos ARV.

QUADRO 9 – MANEJO CLÍNICO DOS EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS DE ARV

Medicação	Eventos adversos	Manejo
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo e Nucleotídeo (ITRN(t))		
ABC	Exantema, síndrome de Stevens Johnson, especialmente em portadores de HLA-B*5701	Descontinuar a droga
AZT	Náuseas, anorexia, cefaleia, alterações no paladar, mal-estar e insônia	Administrar sintomáticos e orientar manutenção da medicação, uma vez que esses sintomas desaparecem ao longo da terapia, com melhora considerável do apetite
	Anemia e neutropenia	O medicamento deve ser substituído caso Hb < 10,0 g/dL e/ou neutrófilos < 1.000 células/mm ³
3TC	Eventualmente, pode ocorrer pancreatite ou neuropatia periférica	Avaliação e acompanhamento
TDF	Risco de toxicidade renal com elevação da ureia e creatinina (redução de depuração estimada), disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e <i>diabetes insipidus</i>	Realizar exame básico de urina, ureia, creatinina e DCE a cada 3 meses
	A disfunção tubular proximal é demonstrada laboratorialmente mediante o aumento da <i>beta</i> -2 microglobulina urinária, glicosúria, fosfatúria, hipouricemia, hiperuricúria, hipofosforemia, hipocalcemia e acidose metabólica	
Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo (ITRNN)		
EFV	Sintomas associados ao sistema nervoso central, tais como: tonturas, “sensação de embriaguez”, sonolência ou insônia, dificuldade de concentração e sonhos vívidos	Orientar sobre tais eventos e informar que normalmente desaparecem ao final das primeiras semanas de tratamento



Medicação	Eventos adversos	Manejo
	(sensação forte de realidade)	
	Exantema, geralmente maculopapular (1,7%), podendo evoluir para formas graves, como a Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica	Os efeitos adversos neurológicos podem ser exacerbados com o uso concomitante de álcool. É necessário que se aborde o uso recreativo de álcool e outras drogas, aconselhando o paciente para que o medicamento não seja interrompido
NVP	Exantema (7%), geralmente maculopapular, de tipo eritema multiforme; menos de 1% progride para Síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica	Suspender quando o exantema cutâneo for extenso, comprometer mucosas, estiver associado a manifestações semelhantes a um resfriado e/ou houver ocorrência de linfadenopatias Dos pacientes que apresentam esse tipo de reação à nevirapina, 40% não apresentam reação cruzada com o EFV
Inibidores de Protease (IP)		
ATV/r	Náuseas, vômitos, diarreia, exantema, cefaleia, tontura	A ocorrência de icterícia pode afetar a imagem e a autoestima do paciente, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada e considerada a suspensão do medicamento quando houver desconforto para o paciente
	Aumento da bilirrubina total, às custas da fração indireta (35 a 47% dos casos), com icterícia em alguns casos. Elevação das transaminases pode ocorrer em cerca de 2 a 7% dos casos. Possibilidade de toxicidade renal, como nefrolitíase	Cautela com esquemas com TDF. Estimular hidratação
LPV/r	Diarreia (14 a 24%), náuseas, fezes mal formadas, astenia, dor abdominal, cefaleia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia	A diarreia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos
	Outros eventos adversos menos frequentes incluem: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia	

3.8 SÍNDROME INFLAMATÓRIA DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE (SRI) NA GESTANTE VIVENDO COM HIV/AIDS

A reconstituição imune é uma das metas da TARV. Em algumas situações, observa-se um quadro clínico de caráter inflamatório exacerbado, chamado de Síndrome Inflamatória associada à Reconstituição Imune (SRI) associado ao início da TARV.

Essa síndrome se manifesta como piora “paradoxal” de doenças infecciosas preexistentes, geralmente autolimitadas, mas que podem assumir formas graves. São descritas reações inflamatórias relacionadas a infecções fúngicas, virais e bacterianas, neoplasias e fenômenos autoimunes.

A SRI pode se apresentar como agravamento de uma doença já diagnosticada, como no caso da tuberculose, tradicionalmente cursando com aumento de linfonodos, bem como o aparecimento de uma doença não diagnosticada previamente, exacerbando uma infecção subclínica preexistente.

O início da TARV em pacientes com baixas contagens de LT-CD4+ é um fator preditor para ocorrência de SRI, especialmente, havendo história pregressa ou atual de coinfeções ou de infecções oportunistas. A prevenção das complicações associadas com SRI envolve identificação e manejo precoce.

O diagnóstico de SRI é clínico e deve ser considerado quando sinais ou sintomas inflamatórios ocorrem entre 4 a 8 semanas após o início da TARV, na reintrodução de um



esquema interrompido ou na modificação para um esquema mais eficaz após a falha terapêutica. Observa-se, em geral, aumento na contagem de LT-CD4+ e redução na carga viral, demonstrando a efetividade do tratamento. No diagnóstico diferencial, deve ser excluída falha da TARV por má-adesão ou resistência viral, falha ao tratamento da coinfeção ou da manifestação oportunista, interações medicamentosas e eventos adversos associados à TARV.

Uma vez que não existem critérios bem estabelecidos para o diagnóstico de SRI, normalmente é necessária uma combinação de achados para orientar a suspeita clínica, conforme o Quadro 10.

QUADRO 10 – CRITÉRIOS PARA SUSPEITA CLÍNICA DE SÍNDROME DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE (SRI)

Critérios para suspeita clínica de Síndrome da Reconstituição Imune (SRI)	
1.	Piora de doença reconhecida ou surgimento de nova manifestação após início da TARV
2.	Presença de imunodepressão grave (contagem de LT-CD4+ < 100) antes do início ou modificação do esquema
3.	Relação temporal entre o início da TARV e o aparecimento das manifestações inflamatórias (dentro de 4 a 8 semanas do início da TARV)
4.	Presença de resposta imune, virológica ou ambas após início da TARV
5.	Exclusão de falha terapêutica, reação adversa ou superinfecção

O Quadro 11 resume as principais apresentações de SRI conforme as infecções oportunistas.

QUADRO 11 – APRESENTAÇÃO DA SRI CONFORME AS INFECÇÕES OPORTUNISTAS

Apresentação da SRI conforme as infecções oportunistas	
Tuberculose	Agravamento dos sintomas pulmonares ou das imagens radiológicas, além de aumento nos linfonodos ou sintomas meníngeos. Alterações hepáticas, difíceis de diferenciar da hepatotoxicidade induzida pelos medicamentos.
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	Linfadenite localizada, doença pulmonar ou inflamação sistêmica.
Criptococose	Agravamento dos sintomas de meningite.
Citomegalovírus (CMV)	Surgimento ou agravamento de retinite, vitreíte ou uveíte. A retinite ocorre na maioria das vezes no local das inflamações anteriores. SRI devida ao CMV ocular pode levar a rápida e permanente perda de visão. O tempo médio para vitreíte por SRI é de 20 semanas após o início da TARV.
Hepatite B ou C	Elevações transitórias das transaminases, difíceis de distinguir da hepatite induzida por medicamentos.
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)	Lesões de LEMP podem aparecer com agravamento ou novos déficits neurológicos focais.
Sarcoma de Kaposi	Agravamento da doença.
Doenças autoimunes	Exacerbação de doenças autoimunes preexistentes, como sarcoidose.
Vírus herpes simples (HSV) e vírus varicela zoster (VZV)	Pode haver reativação de HSV e VZV após o início da TARV.
Complicações dermatológicas inespecíficas	Aparecimento ou piora das manifestações dermatológicas, tais como foliculites, verrugas orais e genitais.

Na suspeita de SRI, deve-se priorizar diagnóstico e tratamento da infecção oportunista. Na maior parte dos casos, a resolução é espontânea, envolvendo tratamento sintomático, tais como anti-inflamatórios não hormonais. Ressalta-se que a TARV não devesse ser interrompida, exceto em casos graves.



A terapia com corticosteróides suprimindo a resposta inflamatória deve ser utilizada nos casos graves. Pode ser necessário o uso de prednisona 1-2 mg/kg, ou equivalente, durante 1 a 2 semanas, com posterior retirada gradual. Devem-se considerar riscos e benefícios dessa terapia.

O manejo da SRI inclui a manutenção da TARV, o tratamento das doenças desencadeadas e a introdução de corticosteroides sistêmicos nos casos mais graves **(5,D)**.

3.9 REFERÊNCIAS

Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989-31 July 2014. Disponível em <http://www.APRegistry.com>. Acesso em junho, 2014

British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). HIV medicine. 2014 Sep;15 Suppl 4:1-77. PubMed PMID: 25604045. Epub 2015/01/22. eng.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. NEJM 2011 Aug 11;365(6):493-505. doi: 10.1056/NEJMoA1105243. Epub 2011 Jul 18

De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. Archives of internal medicine. 2002 Feb 11;162(3):355. PubMed PMID: 11822930. Epub 2002/02/28. eng. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. Jama. 1999 Jul 7;282(1):19. PubMed PMID: 10404896. Epub 1999/07/15. eng.

Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2013 Apr 24; 27(7):1135-43. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835e0752.

Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. AIDS (London, England). 2014 Mar;28 Suppl 2:S123-31. PubMed PMID: 24849471. Epub 2014/05/23. eng.

Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, Spyer M, Tumukunde D, Nathoo K, Munderi P, Kyomugisha H, Hakim J, Grosskurth H, Gilks CF, Walker AS, Musoke P; DART trial team PLoS Med. 2012 Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial 2012;9(5)

Nurutdinova D, Onen NF, Hayes E, Mondy K, Overton ET. Adverse effects of tenofovir use in HIV-infected pregnant women and their infants. Ann Pharmacother. 2008; 42(11):1581-5.

Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatagl.pdf>. Acesso em 22 de janeiro de 2015. [Table 7]

World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - Recommendations for a public health approach. Geneva, 2013.



World Health Organization. Programmatic Updates – Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Executive Summary. Geneva, 2012

4 MANEJO OBSTÉTRICO E VIAS DE PARTO

4.1 INDICAÇÃO DA VIA DE PARTO EM GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS

Em mulheres com carga viral desconhecida ou maior que 1.000 cópias/ml após 34 semanas de gestação, a cesárea eletiva na 38ª semana de gestação diminui o risco de transmissão vertical. Para gestantes em uso de antirretroviral e com supressão da carga viral sustentada, caso não haja indicação de cesárea por outro motivo a via de parto vaginal é indicada **(1b, A)**.

O Quadro 12 apresenta os cuidados específicos durante o parto vaginal e cesariana em gestantes vivendo com HIV/aids.

QUADRO 12 – CUIDADOS ESPECÍFICOS DURANTE O PARTO VAGINAL E CESARIANA EM GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS

Cuidados específicos durante o parto vaginal	Cuidados específicos da cesariana eletiva
1. Assim como na gestação, estão contraindicados todos os procedimentos invasivos durante o trabalho de parto (amniocentese, amniotomia, escalpo cefálico). O parto instrumentalizado deve ser evitado, mas quando indicado, o fórceps deve ser preferido ao vácuo - extrator. A aplicação do fórceps (ou vácuo-extrator) só será admitida se houver uma indicação obstétrica precisa e que supere os riscos maiores de infecção da criança pelo procedimento. Havendo condições favoráveis para o parto vaginal e estando este indicado, iniciar o AZT intravenoso logo que a parturiente chegar ao serviço, conforme o protocolo estabelecido, e manter a infusão até a ligadura do cordão umbilical.	1. Confirmar a idade gestacional adequadamente, a fim de se evitar a prematuridade iatrogênica. Utilizar parâmetros obstétricos, como data da última menstruação correta, altura uterina, ultrassonografia precoce (preferencialmente no 1º trimestre, ou antes, da 20ª semana).
2. Diante da integridade da bolsa amniótica, a progressão normal do trabalho de parto é preferível à sua indução, pelo risco de ruptura artificial das membranas e aumento de risco de transmissão vertical do HIV.	2. A cesárea eletiva deve ser realizada na 38ª semana de gestação, a fim de se evitar a prematuridade e/ou o trabalho de parto e a ruptura prematura das membranas.
3. O trabalho de parto deve ser monitorado cuidadosamente, evitando toques desnecessários e repetidos (usar o partograma). Deve-se evitar que as parturientes permaneçam com bolsa rota por tempo prolongado, visto que a taxa de transmissão vertical aumenta progressivamente após 4 horas de bolsa rota.	3. Caso a gestante com indicação para a cesárea eletiva, inicie o trabalho de parto antes da data prevista para a cirurgia e chegue à maternidade com dilatação cervical mínima (menor que 4 cm), o obstetra deve iniciar a infusão intravenosa do AZT e realizar a cesárea, se possível, após 3 horas de infusão.
4. O uso de fármacos que aumentam a atividade uterina não está contraindicado, mas deve ser utilizado segundo os padrões de segurança já conhecidos. A amniotomia artificial deve ser evitada, a menos que extremamente necessária. A ligadura do cordão umbilical deve ser imediata à expulsão do feto, não devendo ser executada, sob nenhuma hipótese, a ordenha do cordão.	4. Sempre que possível proceder ao parto empelado (retirada do neonato mantendo as membranas corioamnióticas íntegras).



5. A episiotomia só será realizada após avaliação judiciosa de sua necessidade. Sendo realizada, a mesma deverá ser protegida por compressas umedecidas com degermante (o mesmo utilizado para degermar a vagina e períneo durante o parto). Manter a episiotomia coberta pela compressa umedecida deve ser tarefa de um auxiliar, visto ser impossível para um único profissional dar assistência ao parto e evitar o contato direto do nascituro com a episiotomia.	5. Não realizar ordenha do cordão umbilical, ligando-o imediatamente após a retirada do RN. Realizar a completa hemostasia de todos os vasos da parede abdominal e a troca das compressas ou campos secundários antes de se realizar a histerotomia, minimizando o contato posterior do recém-nascido com sangue materno.
	6. Utilizar antibiótico profilático, tanto na cesárea eletiva quanto naquela de urgência: dose única endovenosa de 2g de cefalotina ou cefazolina, após o clampamento do cordão.

4.2 BIOSSEGURANÇA NO PARTO

As precauções básicas e universais são medidas de prevenção que devem ser adotadas em qualquer paciente, independente do diagnóstico definido ou presumido de doenças infecciosas, quando da manipulação de sangue, secreções, excreções, mucosas ou pele não íntegra.

As medidas de biossegurança incluem a utilização de equipamentos de proteção individual (EPI), luvas, máscara, óculos de proteção, capotes e aventais, com a finalidade de reduzir a exposição da pele e das mucosas do profissional de saúde ao sangue ou fluidos corpóreos de qualquer paciente.

Em caso de exposição a materiais biológicos, o profissional exposto deve ser avaliado com rapidez para que possa, caso seja indicado, realizar a profilaxia devida. A profilaxia ao HIV não confere segurança absoluta e, portanto, não substitui a boa prática de saúde no que confere minimizar risco através do uso correto dos EPI e técnica de excelência.

Durante o parto (vaginal ou cesárea) da mulher infectada pelo HIV, devem-se tomar os seguintes cuidados:

- Preferir sempre o uso de tesouras, em vez de bisturi;
- Nunca utilizar lâmina de bisturi desmontada (fora do cabo);
- Preferir fios de sutura agulhados;
- Evitar agulhas retas de sutura, por causa do maior risco de acidente percutâneo;
- Utilizar sempre pinças auxiliares nas suturas, evitando manipulação dos tecidos com os dedos, durante a sutura da episiotomia (quando esta for necessária), durante o fechamento por planos na operação cesariana e outros procedimentos;
- Evitar sutura por dois cirurgiões, simultaneamente, no mesmo campo cirúrgico;
- Atentar para que a passagem de materiais perfurocortantes (bisturi, porta-agulhas montados, etc.) do auxiliar para o cirurgião seja feita por meio de cubas, após aviso verbal;
- Utilizar EPI na manipulação da placenta, do cordão umbilical e nos cuidados imediatos ao recém-nascido, devido à possibilidade de exposição a sangue e líquido amniótico.

4.3 CUIDADOS ESPECÍFICOS NO PUERPÉRIO

A puérpera deverá ser orientada quanto à importância de seu acompanhamento clínico e ginecológico, assim como sobre o acompanhamento da criança até a definição de situação imunológica. É muito comum, após o parto, haver diminuição da adesão da mulher ao tratamento, principalmente, o não comparecimento a consultas agendadas em serviço de referência para HIV, quando o diagnóstico é feito



na maternidade. O comparecimento às consultas deve ser estimulado e monitorado, lançando-se mão de busca ativa, se necessário.

O seguimento obstétrico da mulher com HIV no puerpério, salvo em situações especiais de complicações ocorridas durante o parto e o puerpério imediato, é igual ao de qualquer outra mulher, devendo-se prever o retorno entre o 5º e o 8º dia e no 42º dia pós-parto.

A caderneta da gestante tem informações importantes para o acompanhamento da criança e para futuras gestações. Por esse motivo, deverá ser devolvida à puérpera com todas as anotações referentes ao período da internação para o parto.

A puérpera deve ter alta da maternidade com consulta agendada no serviço de saúde especializado para seu seguimento e o da criança.

É necessário considerar que mulheres que não amamentam tendem a ter um período menor de amenorreia, podendo voltar a ovular a partir de quatro semanas após o parto. Assim, considerando os direitos sexuais e reprodutivos dessas mulheres, estas devem ser acompanhadas nas ações de planejamento familiar, para que façam escolhas reprodutivas de forma consciente e segura.

4.4 MANEJO ANTIRRETROVIRAL DA MÃE

A TARV após o parto não deve ser suspensa, independente da contagem de LT-CD4+ e dos sinais e sintomas clínicos.

As pacientes coinfectadas com o vírus da hepatite B e/ou vírus da hepatite C devem ser encaminhadas para especialista da área, para adequação de esquema terapêutico.

4.5 REFERÊNCIAS

British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. HIV Medicine (2014), 15 (Supl. 4), 1–77. DOI: 10.1111/hiv.12185

Calvert C, Ronsmans C. HIV and the Risk of Direct Obstetric Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos one. 2013;8(10): e74848

Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, Spong. Obstetrícia de Williams. McGrawhill. Artmed. 23ª Edição.

Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. International Perinatal HIV Group. AIDS. 2001 Feb 16;15(3):357-68

European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. Lancet. 1999;353(9158):1035-1039.

International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. N Engl J Med. 1999;340(13):977-987.

Kimberly B.; Fox, Harold .; Szymanski, Linda M. Manual de ginecologia e obstetrias da Jonh Hopkins. 4ª edição, 2012.



Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Rotinas em obstetrícia. Artmed. 6ª Edição. José Antônio Magalhães; José Geraldo Lopes Ramos; Sérgio H. Martins-Costa; Freitas, Fernando.

Tina Lavender, G Justus Hofmeyr, James P Neilson, Carol Kingdon, and Gillian ML Gyte. Caesarean section for non-medical reasons at term. Europe PMC Funders Group. *Cochrane Database Syst Rev*. Author manuscript; available in PMC 2014 September 22.



5 PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV NO PARTO E PUERPÉRIO

5.1 INDICAÇÃO DE ZIDOVUDINA NA PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO DO HIV NO PARTO E PUERPÉRIO

O AZT injetável é indicado para a prevenção de transmissão vertical e deve ser administrado durante o início do trabalho de parto até o clampeamento do cordão umbilical.

Os ARV devem ser mantidos nos horários habituais, via oral com um pouco de água, durante o trabalho de parto ou no dia da cesárea programada.

Recomenda-se a manutenção do uso do AZT injetável como profilaxia para todas as gestantes durante o parto, exceto aquelas que apresentam carga viral indetectável após 34 semanas de gestação. O Quadro 13 apresenta os esquemas posológicos do AZT injetável na parturiente VIH(+).

QUADRO 13– ESQUEMA POSOLÓGICO DA ZIDOVUDINA INJETÁVEL (AZT) NA PARTURIENTE VIH(+)

Dose de ataque (2mg/kg) na primeira hora		
Peso paciente	Quantidade de zidovudina	Número (gotas/min)
40kg	8ml	36
50kg	10ml	37
60kg	12ml	37
70kg	14ml	38
80kg	16ml	39
90kg	18ml	39
Manutenção (1 mg/kg/hora) em infusão contínua		
40kg	4ml	35
50kg	5ml	35
60kg	6ml	35
70kg	7ml	36
80kg	8ml	36
90kg	9ml	36

Esquema posológico de AZT injetável

- Apresentação comercial do AZT injetável (IV): frasco ampola de 200mg com 20ml (10mg/ml). Dose de ataque na primeira hora é de 2mg/Kg e manutenção com infusão contínua de 1mg/Kg, diluído em 100 mL de soro glicosado a 5%.
- A parturiente deve receber AZT endovenoso desde o início do trabalho de parto até o clampeamento do cordão umbilical.
- **A concentração não deve exceder 4 mg/mL.**



Esquema alternativo ao AZT injetável

O esquema alternativo ao AZT injetável deve ser utilizado apenas em situações de indisponibilidade desta apresentação da droga no momento do parto. A dose de zidovudina é 300mg, por via oral, no começo do trabalho de parto ou na admissão, seguida de 300mg a cada três horas, até o clampeamento do cordão umbilical.

5.2 MANEJO CLÍNICO DO RN EXPOSTO

A sequência de atividades recomendadas abaixo dependerá das condições de nascimento do RN:

1. Limpar, com compressas macias, todo sangue e secreções visíveis na superfície corporal do RN logo após o nascimento, e encaminhá-lo imediatamente para banho em água corrente, ainda na sala de parto, utilizando uma torneira, por exemplo.
2. Quando for necessária a realização de aspiração de vias aéreas do RN, deve-se proceder delicadamente, evitando traumatismo em mucosas.
3. Iniciar a primeira dose do AZT solução oral, preferencialmente, ainda na sala de parto, logo após os cuidados imediatos, ou nas primeiras 4 horas após o nascimento.
4. Em crianças expostas ao HIV cujas mães não fizeram uso de ARV durante o pré-natal ou não tem carga viral menor que 1.000 cópias/ml documentada no último trimestre de gestação, acrescentar **nevirapina** ao esquema da profilaxia, com início mais precoce possível, nas primeiras 48 horas de vida, conforme preconiza o PCDT para o Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, 2014
5. Dada a possibilidade de ocorrência de anemia no RN em uso de AZT, recomenda-se a realização de hemograma completo, possibilitando avaliação prévia ao início da profilaxia e o monitoramento após seis e 16 semanas.
6. É recomendado o alojamento conjunto em período integral, com intuito de fortalecer o vínculo mãe-filho.
7. Recomenda-se a não amamentação e substituição do leite materno por fórmula infantil após as devidas orientações. Em situações especiais, pode ser utilizado leite humano pasteurizado, proveniente de Banco de Leite credenciado pelo Ministério da Saúde, como é o caso de RN pré-termo ou de baixo peso.
8. Sugere-se consultar o “Guia prático de preparo de alimentos para crianças menores de 12 meses que não podem ser amamentadas” do Ministério da Saúde, disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/aids_versao_internet.pdf, para alternativas no uso de fórmula infantil e na introdução de outros alimentos.
9. O aleitamento cruzado (amamentação da criança por outra nutriz), o aleitamento misto e o uso de leite humano com pasteurização domiciliar são terminantemente contraindicados.
10. A data da primeira consulta, no serviço especializado para seguimento de crianças expostas ao HIV, não deve ultrapassar 30 dias após o nascimento. Devem-se anotar no resumo de alta do RN as informações do pré-natal, as condições do parto, o tempo de uso do AZT injetável na mãe, tempo de início de profilaxia pelo RN com doses e periodicidade, além das mensurações antropométricas, o tipo de alimento fornecido à criança e outras informações importantes relativas às condições do nascimento. Essas informações deverão ser anotadas em papel timbrado da maternidade e encaminhadas ao serviço de assistência especializado (SAE), juntamente com o resumo de alta.
11. Deve-se preencher, na ficha de notificação da gestante HIV positiva e criança exposta, os dados inerentes ao nascimento da criança (consultar capítulo 11 deste protocolo “Vigilância



Epidemiológica do HIV em Gestantes e Crianças Expostas”), e enviá-la ao núcleo de vigilância epidemiológica da maternidade (quando houver) ou do município.

12. Para mais informações quanto ao acompanhamento, diagnóstico de infecção pelo HIV, monitoramento de efeitos adversos associados à exposição perinatal aos ARV e uso de alimentação por fórmula infantil, consultar o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes – 2014”, do Ministério da Saúde, disponível em www.aids.gov.br/pcdt.

5.2.1 QUIMIOPROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL NO RN

Todas as crianças nascidas de mães vivendo com HIV deverão receber ARV como uma das medidas de profilaxia para TV. Essa adequada utilização será baseada nas seguintes situações:

5.2.1.1 INFECÇÃO PELO HIV EM GESTANTES E PARTURIENTES

O recém-nascido deve receber AZT solução oral, preferencialmente ainda na sala de parto, logo após os cuidados imediatos, ou nas primeiras 4 horas após o nascimento, devendo ser mantido o tratamento durante as primeiras 4 semanas de vida.

Para mães sem carga viral menor que 1.000 cópias/ml registrada no último trimestre ou com carga viral desconhecida, a nevirapina deverá ser acrescentada ao AZT, iniciado pelo menos até às 48 horas após o nascimento. O Quadro 14 especifica as doses de ARV para os RN.

5.2.1.2 INFECÇÃO PELO HIV NA PUÉRPERA

A quimioprofilaxia com AZT deverá ser administrada, de preferência, imediatamente após o nascimento (nas 4 primeiras horas de vida) e a indicação da associação com a nevirapina, com início nas primeiras 48 horas de vida, deve ser avaliada conforme os cenários descritos no Quadro 14.

QUADRO 14 – ESQUEMA POSOLÓGICO DE AZT E NEVIRAPINA NO RN

Antirretroviral	Doses
AZT*	RN com 35 semanas ou mais: 4mg/Kg/dose de 12/12h
	RN entre 30 e 35 semanas: 2mg/Kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/Kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia
	RN com menos de 30 semanas: 2 mg/Kg/dose de 12/12h
Nevirapina#	Peso de nascimento > 2Kg: 12mg/dose (1,2ml)
	Peso de nascimento 1,5-2Kg: 8mg/dose (0,8ml)
	Peso de nascimento <1,5Kg: não usar NVP
* Por 4 semanas até definição do diagnóstico #Três doses (1º dose até 48 h, 2º dose 48 h após 1º dose, 3º dose 96h após 2ºdose). A nevirapina deverá ser indicada nos casos de carga viral materna maior que 1.000 cópias/ml ou desconhecida no último trimestre de gestação.	

Fonte: PCDT para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, 2014



Excepcionalmente, quando a criança não tiver condições de receber o medicamento por via oral, pode ser utilizado o AZT injetável, na dose de:

- RN com 35 semanas de idade gestacional ou mais: 3mg/kg IV 12/12h
- RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 1,5mg/kg IV 12/12h nos primeiros 14 dias de vida e 2,3 mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia.
- RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 1,5mg/kg IV 12/12h

Neste caso não se associa a nevirapina, mesmo quando indicada, pois esta só está disponível em apresentação oral.

A transmissão pós-natal do HIV pode ocorrer, principalmente por meio do aleitamento materno. Considerando-se que esta transmissão contribui substancialmente para a transmissão vertical do HIV, é conveniente realizar o aconselhamento da puérpera/mãe soronegativa no momento do parto.

Deve-se avaliar as vulnerabilidades e orientar a prevenção da infecção do HIV após o parto, principalmente com o uso de preservativos, reduzindo a possibilidade de infecção durante a amamentação. Se a infecção materna for aguda durante a amamentação, o risco de infecção da criança é maior devido ao rápido aumento da carga viral e queda na contagem de LT-CD4+. A mãe deve ser orientada para a interrupção da amamentação assim que o diagnóstico for realizado.

Existem relatos de caso de transmissão do HIV por meio da pré-mastigação de alimentos ofertados para crianças, mais comumente durante o período de desmame. Esta prática, considerada um potencial fator de risco para a transmissão do HIV, deve ser pesquisada rotineiramente e desestimulada.

Observação: não existem evidências de benefício quando a administração do ARV ao neonato é iniciada após 48 horas de vida. A indicação da quimioprofilaxia após esse período ficará a critério médico.

5.2.1.3 PROFILAXIA PRIMÁRIA PARA A PNEUMONIA POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

A partir de 4 a 6 semanas de vida até a definição do diagnóstico da infecção pelo HIV, a criança deve receber quimioprofilaxia para pneumonia pelo *Pneumocystis jiroveci*, com sulfametoxazol (SMX) + trimetoprima (TMP), na dosagem de 25-40mg/kg/dia de SMX e 5-10mg/kg/dia de TMP, divididos em duas doses diárias, três vezes por semana, ou em dias alternados.

O Quadro 15 apresenta as recomendações para a profilaxia primária de *Pneumocystis jiroveci* para crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV.

QUADRO 15 – RECOMENDAÇÕES PARA PROFILAXIA PRIMÁRIA DE *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* PARA CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES INFECTADAS PELO HIV

IDADE	SITUAÇÃO CLÍNICA	RECOMENDAÇÃO
Nascimento até 4 a 6 semanas		Não indicar profilaxia
4 a 6 semanas a 4 meses		Indicar profilaxia
4 a 12 meses	Criança infectada pelo HIV ou infecção indeterminada	Iniciar ou manter profilaxia
	Criança não infectada (2 CV indetectáveis)	Não indicar profilaxia/ suspender profilaxia
Após os 12 meses	Criança infectada	Indicar de acordo com contagem de LT-CD4+
Indicação de profilaxia primária: SMX-TMP 750mg de SMX/m ² /dia de 12/12h, 3x/semana em dias consecutivos, ou às 2 ^{as} , 4 ^{as} e 6 ^{as} feiras		



Fonte: PCDT para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, 2014

5.3 IMUNIZAÇÃO DA CRIANÇA EXPOSTA AO HIV

5.3.1 ESQUEMA VACINAL NA MATERNIDADE

A criança exposta ao HIV deverá ser vacinada, na maternidade, para o vírus da hepatite B e tuberculose (vacina BCG-ID), preferencialmente, nas primeiras 12 horas de vida. Recomenda-se que, durante o acompanhamento, a criança assintomática receba todas as vacinas do calendário oficial.

Aspectos que deverão ser observados:

- A vacina BCG pode ser administrada, imediatamente após o nascimento, em todas as crianças com peso de nascimento superior a 2.000g (os linfócitos T podem ser encontrados no sangue periférico a partir da 28ª semana de idade fetal e permitem uma boa resposta celular no RN a termo).
- A resposta de crianças prematuras a doses múltiplas de vacina contra a hepatite B, entretanto, pode ser menor do que a observada em recém-nascidos a termo e crianças maiores.

5.3.2 IMUNOBIOLÓGICOS DE USO EVENTUAL NA UNIDADE NEONATAL

5.3.2.1 IMUNOGLOBULINA ANTI-HEPATITE B (IGHHB)

A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHHB) está indicada nas primeiras doze horas de vida para recém-nascidos de qualquer peso ou idade gestacional, filhos de mãe HBsAg positivas. A dose da imunoglobulina é 0,5ml intramuscular, no músculo vasto lateral.

A vacina contra a hepatite B deverá ser administrada simultaneamente, na dose de 0,5ml, intramuscular, no músculo vasto lateral do outro membro.

Quando o resultado da sorologia do HBsAg da mãe for desconhecido, deve-se administrar imediatamente a vacina contra a hepatite B, independentemente do peso ou idade gestacional e, simultaneamente, solicitar a pesquisa de antígeno materno, indicando-se a imunoglobulina até o 7º dia de vida, se o resultado for positivo.

Em caso de vacinação de menores de 2.000g, mais uma dose de vacina contra a hepatite B deverá ser acrescentada ao esquema normal, administrada no segundo mês de vida e após 30, 60 e 180 dias, totalizando quatro doses.

5.3.2.2 IMUNOGLOBULINA ANTIVARICELA-ZOSTER (IGHVZ)

A dose de IGHVZ 125 unidades por via intramuscular (IM) está indicada nas seguintes situações:

1. Para os RN cujas mães tenham apresentado quadro clínico de varicela de 5 dias antes a 2 dias depois do parto;
2. Para pré-termos, nascidos entre 28 semanas e 36 semanas de gestação, expostos à varicela, quando a mãe tiver história negativa para esse agravo;
3. Para pré-termos, nascidos com menos de 28 semanas de gestação, expostos à varicela, independentemente da história materna desse agravo.

5.3.2.3 IMUNOGLOBULINA ANTITETÂNICA (IGHT)

Está indicada na dose de 250UI, por via IM, para RN que apresentem situação de risco para tétano e cujas mães sejam desconhecidas ou não tenham história vacinal que garanta proteção contra o tétano



neonatal (dT: vacina dupla tipo adulto - esquema de 3 doses há menos de um ano ou reforço há menos de 5 anos).

5.3.3 IMUNIZAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO QUE PERMANECE INTERNADO NA UNIDADE NEONATAL

Todas as vacinas do Programa Nacional de Imunizações (PNI) poderão ser administradas na unidade neonatal, se o recém-nascido atingir a idade cronológica apropriada para a vacinação, segundo o calendário nacional de imunizações.

A vacina antipoliomielite, a ser utilizada aos 60 dias de vida nas unidades neonatais, deverá ser a VIP (vacina inativada contra a poliomielite, de uso intramuscular). Três doses com intervalo de dois meses, iniciando aos dois meses e reforço aos 15 meses e entre 4 a 6 anos.

A vacina pentavalente está indicada, conforme calendário do PNI no 2º, 4º e 6º meses de vida e reforço aos 15 meses.

A vacina pneumocócica 10 valente conjugada está indicada no 2º, 4º e 6º meses de vida e reforço aos 12º e 15 meses.

Imunização do pré-termo extremo – crianças nascidas com menos de 1.000g ou menos de 31 semanas de gestação – DTP acelular; VIP.

5.4 AMAMENTAÇÃO NA GESTANTE VIVENDO COM HIV/AIDS

O risco da transmissão vertical continua por meio da amamentação. Dois grandes estudos mostram que esse risco pelo aleitamento materno entre as primeiras semanas de vida foi de 8,9 infecções/100 crianças ano. Em outro estudo o risco cumulativo de transmissão através do aleitamento materno foi de 14% para mães com infecção crônica e entre 25-30% entre mães com infecção tardia durante a gestação ou lactação. Mesmo quando mantido o tratamento materno durante período da amamentação, a taxa de transmissão encontra-se entre 1-5% independente da carga viral materna. Dessa forma o fato da mãe utilizar ARV não controla a eliminação do HIV-1 pelo leite, não garantindo proteção da transmissão vertical.

Recomenda-se que toda puérpera vivendo com HIV/Aids seja orientada a não amamentar. Ao mesmo tempo, ela deve ser informada e orientada sobre o direito a receber fórmula láctea infantil.

A criança exposta, infectada ou não, terá direito a receber a fórmula láctea infantil, pelo menos até completar 6 meses de idade. Em alguns estados a fórmula é fornecida até os 12 meses de idade ou mais.

A prática já demonstrou que uma das intervenções mais efetivas para evitar a amamentação natural é começar a orientação para o aleitamento artificial já durante o pré-natal. A decisão e a comunicação à puérpera da necessidade de suprimir a lactação apenas após o parto é considerada tardia, com resultados insatisfatórios.

O aleitamento cruzado (amamentação da criança por outra nutriz), a alimentação mista (leite humano e fórmula infantil) e o uso de leite humano com pasteurizado domiciliar são contraindicados.



5.4.1 USO DE INIBIDORES DE LACTAÇÃO

A inibição farmacológica da lactação deve ser realizada imediatamente após o parto, utilizando-se cabergolina 1,0mg via oral, em dose única (dois comprimidos de 0,5mg por via oral).

Essa indicação ocorre pelas vantagens que apresenta em relação a outros medicamentos, tais como efetividade, comodidade posológica e raros efeitos colaterais (gástricos), devendo ser ministrada antes da alta hospitalar. Além disso, trata-se de medicamento cujo custo é ressarcido ao serviço de saúde, mediante a informação do código do procedimento no preenchimento da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) do parto.

Diante da ocorrência de lactação rebote, fenômeno pouco comum, pode-se realizar uma nova dose do inibidor.

5.4.2 ENFAIXAMENTO DAS MAMAS

Consiste em realizar compressão das mamas com atadura, imediatamente após o parto, com o cuidado de não restringir os movimentos respiratórios ou causar desconforto materno. O enfaixamento é recomendado por um período de dez dias, evitando-se a manipulação e estimulação das mamas.

Esse procedimento pode ser considerado como medida de exceção, apenas para os casos em que a cabergolina não esteja disponível.

5.5 REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescente. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 240p.

Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, Nguyen R, Matheron I, Winer N, Tubiana R, Rouzioux C, Faye A, Blanche S; ANRS-EPF CO1-CO11 Study Group. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? Clin Infect Dis. 2013 Sep;57(6):903-14. doi: 10.1093/cid/cit374. Epub 2013 May 31.

British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. HIV Medicine (2014), 15 (Suppl. 4), 1–77. DOI: 10.1111/hiv.12185

Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, Kayira D, Hosseinipour MC, Kourtis AP, et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. The New England journal of medicine. 2010 Jun 17;362(24):2271-81. PubMed PMID: 20554982. Pubmed Central PMCID: PMC3440865. Epub 2010/06/18. eng.

Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. AidsInfo. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

Humphrey JH, Marinda E, Mutasa K, Moulton LH, Iliff PJ, Ntozini R, et al. Mother to child transmission of HIV among Zimbabwean women who seroconverted postnatally: prospective cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2010;341:c6580. PubMed PMID: 21177735. Pubmed Central PMCID: PMC3007097. Epub 2010/12/24. eng.



Infant Feeding and Transmission of Human Immunodeficiency Virus in the United States. America Academy of Pediatrics. www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-3543 doi:10.1542/peds.2012-3543

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo de infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde, Departamento DST, Aids e Hepatites virais. 2014. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pcdt>, acesso em 15 de maio de 2015.

Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. The New England journal of medicine. 2010 Jun 17;362(24):2282-94. PubMed PMID: 20554983. Pubmed Central PMCID: PMC2999916. Epub 2010/06/18. eng.



6 COINFECÇÕES

6.1 COINFECÇÃO HIV-TUBERCULOSE (TB)

A ocorrência de TB ativa em gestantes infectadas pelo HIV aumenta a complexidade do manejo da coinfeção. A TB, assim como outras infecções, incluindo as não oportunistas e as imunizações, frequentemente promove o fenômeno de transativação heteróloga do HIV, levando à elevação transitória da carga viral e diminuição da contagem de LT-CD4+.

Esse fenômeno dificulta a interpretação dos parâmetros laboratoriais para definição do início do tratamento antirretroviral. Além disso, o tratamento da TB em coinfectados reduz, por si só, a carga viral plasmática do HIV, mesmo nos pacientes que não estão recebendo TARV.

A apresentação clínica da TB em pessoas infectadas pelo HIV distingue-se da forma como acomete a população em geral, revelando, muitas vezes, a condição imunológica da paciente. A apresentação pulmonar com presença de cavitação ou derrame pleural é mais comum em pacientes com LT-CD4+ > 350 células/mm³.

A apresentação pulmonar atípica (infiltrado em segmento(s) inferior(es) e/ou linfadenomegalias no hilo pulmonar) é frequente na coinfeção HIV-TB e é um sinal sugestivo de imunodeficiência avançada.

De modo geral, deve-se realizar a contagem de LT-CD4+ e o exame de carga viral a partir da 4ª semana de tratamento da TB, quando ocorre redução dos efeitos da transativação heteróloga.

6.2 CRITÉRIOS PARA INÍCIO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NA COINFECÇÃO HIV-TB

A TB é a principal causa de óbito por doença infecciosa em mulheres no mundo e é a mais importante causa de morbimortalidade em mulheres infectadas pelo HIV em regiões com recursos limitados. A maior carga da coinfeção TB-HIV em mulheres ocorre na idade reprodutiva, entre 15 e 49 anos de idade. As gestantes infectadas pelo HIV e que desenvolvem TB apresenta risco 2,5 vezes maior de transmissão do HIV para o RN que as gestantes infectadas pelo HIV e sem TB.

Gestantes infectadas pelo HIV com diagnóstico de TB ativa devem iniciar TARV assim que possível, independente da apresentação clínica desta, pois quando iniciado após esse período, está associado a maior letalidade e a maior risco de transmissão vertical do HIV.

6.2.1 TRATAMENTO DA COINFECÇÃO HIV-TB

Assim como recomendado para a população adulta em geral, a TB deve ser tratada com Esquema I, que inclui o uso de rifampicina, sendo necessário adequar o esquema antirretroviral, evitando interações farmacológicas prejudiciais.

A rifampicina é um potente indutor do citocromo P450, reduzindo dramaticamente as concentrações plasmáticas de drogas que utilizam essa mesma via metabólica. No caso dos ARV, os inibidores de protease (IP) e os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN). Dessa maneira, a



seleção de um esquema ARV com os medicamentos atualmente disponíveis implica poucas opções frente à oscilação dos níveis séricos de ITRNN e IP, provocada pelo uso da rifampicina.

Os esquemas mais seguros para gestantes em uso de rifampicina são a associação de ITRN + ITRNN:

- **TDF + 3TC + EFZ (preferencial)**
- TDF + 3TC + NVP

Devemos considerar que a nevirapina tem maior risco de determinar hepatite grave em mulheres com LT-CD4+ > 250células/mm³. Ressalta-se ainda que a combinação de três ITRN (TDF + 3TC + ABC) apresenta maior risco de falha virológica, especialmente quando a carga viral é superior a 100.000 cópias/mL. Por esse motivo, a combinação de três ITRN deve ser reservada para situações especiais, apenas quando haja contraindicação ao uso do EFV e da NVP. Ainda sim, o esquema com três ITRN deve ser substituído logo após o término do tratamento de TB ou da gestação.

6.2.2 MANEJO DE GESTANTES MULTIEXPERIMENTADAS EM TARV E TB

O manejo antirretroviral de gestantes que apresentam falha terapêutica e utilizam esquemas de resgate deve ser estruturado por médicos experientes em TARV.

O uso de IP na coinfeção deve ser reservado para situações em que não é possível estruturar um esquema ativo com associação de ITRNN.

A alternativa com escassas evidências de real risco e benefício é a associação lopinavir/ritonavir (LPV/r) com dose adicional de ritonavir 100mg a cada 12 horas, já explorada na formulação em cápsulas, a qual faz parte das recomendações da OMS para países com poucos recursos. No caso da administração de LPV/r com rifampicina, esta deve ser substituída pela rifabutina.

A rifabutina é droga de categoria B do Food and Drug Administration (FDA). Estudos em animais não mostraram efeitos teratogênicos nos conceitos. Até o momento não existem ensaios clínicos controlados em mulheres e o uso da droga em gestantes deve ser considerado somente se os benefícios justificarem possíveis riscos para os fetos.

A indicação de enfuvirtida (T20) em gestantes é considerada apenas em casos de multirresistência. Novas drogas, como o raltegravir (RAL), também sofrem redução na concentração sérica quando associadas à rifampicina e não existe evidência científica disponível que corrobore o uso e segurança do RAL em gestantes. No caso da coinfeção TB-HIV, a dose de RAL a ser administrada é 1600mg/dia, dividido em duas doses de 800mg.

6.3 COINFEÇÃO HIV-HEPATITES VIRAIS

6.3.1 TRIAGEM DE HEPATITES VIRAIS NA GESTANTE VIVENDO COM HIV/AIDS

Todas as mulheres vivendo com HIV/aids devem ser triadas para HBV e HCV quando do momento do início dos cuidados (na matrícula no serviço de saúde).

As gestantes com triagem negativa para hepatite B devem receber vacina para HBV, de acordo com as recomendações do PNI. Essas informações estão disponíveis no sítio:



<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>.

Mulheres com HBV crônica e HCV crônica e que são negativas para hepatite A (comprovação laboratorial de IgG) devem receber esquema vacinal para hepatite A.

6.3.2 COINFECÇÃO HIV-HBV

Gestantes com coinfecção HBV/HIV devem receber combinação de ARV, incluindo esquema que contenha dois ITRN/ITRNT com duas drogas ativas contra o vírus de hepatite B e HIV.

O esquema preferencial inclui TDF e 3TC. Essas recomendações já estão contempladas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos, 2013, disponível em www.aids.gov.br/pcdt.

Para as gestantes com contra-indicação ao uso de TDF, essa droga deverá ser substituída pelo AZT ou ABC, conforme o capítulo 3 deste protocolo.

O manejo dos pacientes com HBV está estabelecido no atual PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e Coinfecções, que descreve o tratamento, monitoramento e manejo da resistência aos antivirais. Esse documento encontra-se disponível em www.aids.gov.br/publicacoes.

É importante que as gestantes coinfectadas HIV/HBV em uso de TARV sejam aconselhadas sobre sinais e sintomas de toxicidade hepática. Transaminases hepáticas devem ser monitoradas um mês após início de TARV e pelo menos a cada três meses durante a gestação.

Dentro de 12 horas de nascimento, RN nascidos de mulheres com HBV devem receber imunoglobulina e primeira dose da série de vacina para HBV. As demais doses serão feitas aos 2, 4 e 6 meses. A avaliação da soroconversão deve ser feita mediante anti-HBs e HBsAg entre nove e 18 meses de idade.

6.3.3 COINFECÇÃO HIV-HCV

A incidência de transmissão perinatal de HCV aumenta na gestante com HIV, entre 10-20%, de acordo com a população estudada.

Não se recomenda a pesquisa de anti-HCV de rotina no pré-natal, devido ao baixo índice de detecção do agravo em gestantes. Além disso, ainda não existe imunoprofilaxia ou intervenção medicamentosa que possam prevenir a transmissão vertical da hepatite C.

Assim sendo, a pesquisa do HCV deve ser realizada apenas em gestantes com fator de risco, como: infecção pelo HIV, ausência de infecção pelo HIV mas uso de drogas ilícitas, antecedentes de transfusão ou transplante antes de 1993, mulheres submetidas a hemodiálise, aquelas com elevação de aminotransferases sem outra causa clínica evidente, e profissionais de saúde com história de acidente com material biológico.

O manejo clínico da coinfecção HIV-HCV é complexo. Caso se opte pelo tratamento da coinfecção, a gestante deverá ser referenciada para consulta com especialista (ou ambulatório de gestação de alto risco).



É importante que as gestantes coinfectadas HIV/HCV em uso de TARV sejam aconselhadas sobre sinais e sintomas de toxicidade hepática. Transaminases hepáticas devem ser monitoradas um mês após início de TARV e pelo menos a cada três meses durante a gestação.

RN nascidos de mães com coinfecção HIV/HCV devem ser avaliados com relação à infecção pelo HCV com anticorpo anti-HCV após os 18 meses. RN com resultados positivos devem ser submetidos a teste confirmatório com PCR para HCV. Teste para HCV-RNA deve ser feito após dois meses de idade, se o diagnóstico precoce estiver indicado.

Existe pouca evidência na literatura sobre o manejo adequado de gestantes com coinfecção HIV-HCV. Os antivirais atualmente disponíveis para tratamento de HCV não são recomendados durante a gestação: interferon pelo potencial abortivo em doses elevadas e a ribavirina pelo risco de teratogenicidade. Há poucos dados disponíveis em gestantes sobre o uso de novas drogas para o tratamento de HCV, como teleprevir, boceprevir, simpeprevir e sofosbuvir.

6.4 DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (IST) NA GESTANTE COM INFECÇÃO PELO HIV

A presença de IST na gestação pode afetar a criança, muitas vezes causando aborto, parto pré-termoo, doenças congênitas ou morte do RN. Essas infecções também podem ter efeito debilitante nas gestantes.

Todas as gestantes e suas parcerias sexuais devem ser investigadas sobre IST e informadas sobre a possibilidade de infecções perinatais. A triagem de IST durante a gravidez é uma intervenção eficaz (oferta de testes diagnósticos e tratamento), mas cuja efetividade depende de vários fatores (ex.: agravo/doença, acesso ao serviço de saúde, cobertura adequada, entre outros).

Todas as gestantes com HIV devem ser testadas para:

- Sífilis: o teste para diagnosticar a sífilis deve ser feito na primeira consulta do pré-natal, idealmente no primeiro trimestre da gravidez, no início do terceiro trimestre (28ª semana), no momento do parto (independentemente de exames anteriores), e em caso de abortamento.
- Hepatite B: a testagem deve ser oferecida para mulheres grávidas, porque a intervenção pós-natal pode diminuir o risco de transmissão vertical. Deve-se solicitar a triagem na primeira consulta do pré-natal – pois, se o resultado for negativo e não houver história de vacinação prévia, recomenda-se a vacinação. Ressalta-se ainda que a vacina de hepatite B deve ser realizada em todos os RN, conforme as recomendações do MS.

Gestantes de 15 a 24 anos devem ser testadas, quando disponível, para:

- Clamídia
- Gonorreia

É importante considerar nas gestantes que:

1. Não há necessidade de triagem para tricomoníase;
2. Está recomendada a triagem e o tratamento de vaginose bacteriana na gestação de alto risco para parto pré-termo, visando à redução dos efeitos adversos perinatais;
3. Não está recomendado realizar testes imunológicos para HSV-2 em gestantes não previamente diagnosticadas;



Para mais informações sobre o diagnóstico e manejo adequado das IST, consultar o documento “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis”, disponível em www.aids.gov.br/publicacoes.

6.5 REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília 2011. 284p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 130p.

Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.



7 MANEJO DAS INTERCORRÊNCIAS OBSTÉTRICAS NAS GESTANTES VIVENDO COM HIV/AIDS

A avaliação conjunta entre o infectologista e o obstetra especialista em gestação de alto risco é essencial no manejo da gestante vivendo com HIV/aids para que as complicações obstétricas possam ser diagnosticadas em tempo oportuno e o manejo seja adequado. Dados de uma recente revisão sistemática publicada por Calvert et al. mostrou que mulheres vivendo com HIV/aids apresentaram risco três vezes maior de sepse puerperal comparado com mulheres não infectadas (OR: 3,43, IC95% 2,0 – 5,85). Para outras complicações obstétricas a evidência científica é fraca e inconsistente.

As complicações clínicas associadas à gestação, como a hipertensão e o diabetes gestacional, são manejadas da mesma forma em gestantes infectadas ou não infectadas pelo HIV, independente do *status* imunológico. A pré-eclâmpsia, a síndrome HELLP, a colestase hepática e a insuficiência hepática aguda são distúrbios associados à gestação e podem ser confundidos com os efeitos adversos dos ARV. Portanto, é necessário realizar o diagnóstico diferencial de possíveis efeitos adversos associados ao uso de ARV. O uso de inibidores da protease também está associado ao desenvolvimento de hiperglicemia, diabetes *mellitus* e agravamento de distúrbios metabólicos da glicose e dos lipídios.

A seguir serão apresentadas as principais complicações obstétricas que merecem atenção do profissional de saúde.

7.1 HEMORRAGIA PÓS-PARTO

Quando ocorrer hemorragia pós-parto por atonia uterina, não se deve administrar derivado do ergot se as parturientes fizerem uso de drogas inibidoras da enzima CYP3A4 (IP e ITRRN – EFV). O uso concomitante de IP-derivados do ergot está associado a respostas vasoconstritoras exageradas. Havendo condições clínicas, preferir ocitocina ou misoprostol.

7.2 HIPERÊMESE GRAVÍDICA

Para pacientes com hiperêmese gravídica cujas medidas gerais não controlam náuseas e vômitos, podem ser indicados antieméticos, como a ondansetrona, além de vitamina B6, anti-histamínicos e doxicolamina com piridoxina. Essas medicações não determinam interações farmacológicas expressivas com os ARV. A metoclopramida apresenta risco de liberação de sistema extrapiramidal e não deve ser indicada para manejo de hiperêmese gravídica.

Pacientes com hiperêmese grávida refratária ao manejo farmacológico inicial devem ser internadas em ambiente hospitalar, para melhor manejo clínico. Na ocorrência de êmese severa, considerar a retirada de todo o esquema ARV durante o período de impossibilidade de uso regular da medicação, que deve ser reiniciada após a melhora evidente dos sintomas, para evitar doses inadequadas e possibilidade de resistência viral.

Orientações específicas devem ser dadas às gestantes em uso de ARV, a fim de evitar transtornos gastrointestinais, que podem agravar os sintomas próprios da gestação. No caso do esquema mais frequentemente indicado, AZT+3TC+LPV/r, recomenda-se que sua administração seja acompanhada de alimentos com baixo teor de gordura.



7.3 POLIDRÂMNIO

Para pacientes com polidrâmnio e que tenham necessidade de invasão âmnica (para drenagem de líquido amniótico ou isoimunização Rh), a utilização endovenosa de AZT 2mg/kg peso materno, três horas antes da punção, pode reduzir o risco de transmissão vertical do HIV.

7.4 ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM)

A rotura prematura de membranas (RPM) é uma complicação da gestação associada ao parto pré-termo. Nas gestantes infectadas pelo HIV, o risco da TV associado à RPM deve ser contrabalançado com o risco de prematuridade, que também está associado a um maior risco de TV do HIV.

A conduta na RPM tem como parâmetro a idade gestacional de 34 semanas.

Rotura prematura de membranas em idade gestacional inferior à 34 semanas: associada a um período de latência (sem trabalho de parto) longo, que pode durar até algumas semanas. Na ausência de corioamnionite e sofrimento fetal, recomenda-se medida semi-conservadora, com observação e utilização de medicamentos que melhorem o prognóstico materno e perinatal. Sugere-se:

- o uso de hiper-hidratação oral na presença de oligoâmnio
- utilização de corticóide para aceleração da maturidade pulmonar fetal.

Na ocorrência de RPM pré-termo, está sempre indicado o uso de penicilina G cristalina para prevenção da morbimortalidade perinatal pelo estreptococo do grupo B, já que habitualmente não se tem o conhecimento do estado de colonização materno antes de 35 semanas, idade gestacional em que se recomenda o rastreamento rotineiro no pré-natal.

Rotura prematura de membranas em idade gestacional superior a 34 semanas: a resolução da gestação deve ser considerada após a infusão endovenosa de AZT. A decisão pela via de parto irá depender das condições do colo uterino, da apresentação fetal, da presença de atividade uterina e da presença de carga viral indetectável. Sabendo-se que o tempo de trabalho de parto está associado à maior ocorrência de TV, nas situações de colo desfavorável e ausência de atividade uterina, deve-se considerar a realização de parto por cesárea, com a intenção de evitar induções prolongadas.

Caso as condições do colo do útero sejam favoráveis e a gestante estiver em uso de TARV, com carga viral indetectável e apresentação cefálica, a via de parto pode ser vaginal. Essa decisão deve ser tomada junto com a paciente. Na gestante em trabalho de parto e com bolsa rota, é preciso avaliar as condições de evolução do trabalho de parto e o risco de complicações. Se necessário, pode ser indicada ocitocina para acelerar o trabalho de parto; frente à previsão de um parto demorado ou distócico, deve-se considerar a resolução por cesariana.

7.5 SANGRAMENTO VAGINAL NA GESTAÇÃO

O manejo do sangramento vaginal na primeira metade da gravidez independe da condição imunológica da gestante vivendo com HIV/aids. Não existem evidências de que a infecção pelo HIV, per si, aumente o risco de abortamento e perdas fetais. Quando o sangramento ocorre na segunda metade da gravidez, deve-se focar principalmente a conduta obstétrica, como no caso de ocorrência dessas situações em pacientes com outras patologias de base.



7.6 TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO (TPP)

A presença de infecção pelo HIV não interfere no manejo do trabalho de parto pré-termo (TPP). É preciso avaliar: (i) os possíveis fatores desencadeantes do trabalho de parto pré-termo, como anemia, infecção urinária e outras patologias maternas, principalmente as infecções cérvico-vaginais e (ii) avaliação do bem estar fetal.

Como regra geral, se o TPP ocorrer antes de 34 semanas, a conduta expectante parece ser a mais adequada, em razão dos maiores riscos da prematuridade para o recém-nascido do que aqueles devidos à TV do HIV e à tentativa de inibição do parto. Assim, as condutas padronizadas incluem a introdução do AZT IV materno concomitantemente à inibição medicamentosa do parto, a investigação de causas infecciosas e seus respectivos tratamentos e o uso de corticosteroides para maturação pulmonar quando indicado, sendo o esquema mais frequentemente utilizado o da betametasona intramuscular, aplicada em duas doses de 12mg, com intervalo de 24 horas. Ao se conseguir a inibição do parto, o AZT IV deve ser descontinuado.

No caso de TPP em que se decida pela conduta ativa, aconselha-se escolher a via de parto com base na carga viral materna e em indicações obstétricas, com infusão de AZT IV, evitando-se trabalho de parto prolongado em virtude do maior risco de transmissão vertical.

O uso de tocolíticos, como em qualquer situação de trabalho de parto pré-termo, está indicado para postergar o parto por no mínimo 48 horas.

A pesquisa de colonização pelo estreptococo do grupo B está indicada, com a coleta de conteúdo vaginal e retal com *swab* e cultura em meio seletivo. Nos casos de resultados positivos, o tratamento é realizado com penicilina G cristalina, com início durante o trabalho de parto até o nascimento, para reduzir a morbimortalidade perinatal associada à infecção neonatal. Caso não seja possível realizar a pesquisa do estreptococo do grupo B, deve-se considerar a administração de penicilina G cristalina, já que o parto pré-termo é um dos fatores que mais aumentam a morbimortalidade perinatal pelo estreptococo do grupo B, conforme a avaliação dos fatores de risco listados abaixo:

- idade gestacional inferior a 37 semanas;
- febre durante o período do parto (acima de 38°C);
- rotura de membrana em período superior 18 horas;
- ocorrência de infecção fetal por estreptococo do grupo B em gestações anteriores.

7.7 REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012

Calvert C, Ronsmans C. HIV and the risk of direct obstetric complications: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(10):e74848. PubMed PMID: 24124458. Pubmed Central PMCID: PMC3790789. Epub 2013/10/15. eng.



PARTE II - TRANSMISSÃO VERTICAL DE SÍFILIS

1 SÍFILIS ADQUIRIDA, SÍFILIS NA GESTAÇÃO E SÍFILIS CONGÊNITA

1.1 DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA DA SÍFILIS

A sífilis é uma infecção bacteriana de caráter sistêmico, curável e exclusiva do ser humano. Trata-se de uma doença conhecida há séculos; seu agente etiológico, descoberto em 1905, é o *Treponema pallidum*, uma bactéria Gram-negativa do grupo das espiroquetas. Envolve o contato sexual como principal via de transmissão, seguido pela transmissão vertical, quando a gestante, acometida por sífilis, não é tratada ou é tratada inadequadamente.

A maioria das pessoas com sífilis tende a não ter conhecimento da infecção, podendo transmiti-la aos seus contatos sexuais. Isso ocorre devido à ausência ou escassez de sintomatologia, dependendo do estágio da infecção. Quando não tratada, a sífilis pode evoluir para formas mais graves, costumando comprometer especialmente os sistemas nervoso e cardiovascular.

Na gestação, essa infecção pode apresentar consequências severas, como abortamento, parto pré-termo, manifestações congênitas precoces ou tardias e/ou morte do RN.

Todos os profissionais de saúde devem estar aptos a reconhecer as manifestações clínicas da sífilis, assim como a interpretar os resultados dos exames laboratoriais que desempenham papel fundamental no controle da infecção e permitem a confirmação do diagnóstico e o monitoramento da resposta ao tratamento.

1.2 TRANSMISSÃO DA SÍFILIS

A infectividade da sífilis por transmissão sexual é maior (cerca de 60%) nos estágios iniciais (lesões primária e secundária e sífilis latente recente), diminuindo gradualmente com o passar do tempo (estágio de latência tardia e estágio terciário). Essa maior transmissibilidade explica-se pela intensa multiplicação do patógeno e pela riqueza de treponemas nas lesões, comuns na sífilis primária e secundária. Essas lesões são raras ou inexistentes por volta do segundo ano de doença.

A transmissão por transfusão de sangue ou derivados pode ocorrer, mas tornou-se muito rara, devido ao controle e testagem do sangue doado pelos hemocentros.

Em gestantes, a sífilis pode ser transmitida para o feto (transmissão vertical), mais frequentemente intraútero (com taxa de transmissão de até 80%), apesar de também poder ocorrer na passagem do feto pelo canal do parto. A probabilidade da infecção fetal é influenciada pelo estágio da sífilis na mãe e pela duração da exposição fetal. Dessa forma, a transmissão é maior quando a mulher apresenta sífilis primária ou secundária durante a gestação. A infecção fetal provoca entre 30% a 50% de morte *in utero*, parto pré-termo ou morte neonatal.

A seguir, serão abordadas as manifestações clínicas, o diagnóstico laboratorial e o tratamento da sífilis adquirida, sífilis na gestação e sífilis congênita.



1.3 SÍFILIS ADQUIRIDA E SÍFILIS NA GESTAÇÃO

1.3.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍFILIS ADQUIRIDA E SÍFILIS NA GESTAÇÃO

Existem duas classificações para as formas clínicas da sífilis adquirida. Uma delas considera o tempo de infecção, e a outra, o tipo de manifestação clínica, conforme descrição abaixo:

- a. Segundo o tempo de infecção:
 - Sífilis adquirida recente (menos de um ano de evolução);
 - Sífilis adquirida tardia (mais de um ano de evolução).
- b. Segundo as manifestações clínicas da sífilis adquirida:
 - **Sífilis primária:** após o contato sexual infectante, ocorre um período de incubação com duração entre 10 a 90 dias (média de três semanas). A primeira manifestação é caracterizada por uma erosão ou úlcera no local de entrada da bactéria (pênis, vulva, vagina, colo uterino, ânus, boca, ou outros locais do tegumento). É denominada “cancro duro” e é geralmente única, indolor, com base endurecida e fundo limpo, sendo rica em treponemas. Geralmente é acompanhada de linfadenopatia inguinal. Esse estágio pode durar entre duas a seis semanas e desaparecer de forma espontânea, independentemente de tratamento.
 - **Sífilis secundária:** os sintomas surgem em média entre seis semanas e seis meses após a infecção. Podem ocorrer lesões cutâneo-mucosas e não ulceradas em todo o corpo, pápulas palmo-plantares, febre, mal-estar, cefaleia, adinamia e linfadenopatia generalizada. A sintomatologia pode desaparecer de forma espontânea em poucas semanas, independentemente de tratamento. Mais raramente, observam-se comprometimento hepático e quadros meníngeos e/ou até oculares, em geral como uveíte. Merece destaque o fato das lesões de pele do secundarismo não serem pruriginosas, fato que auxilia no diagnóstico clínico. Nesse estágio, há presença significativa de resposta imune, com intensa produção de anticorpos contra o treponema. Os anticorpos circulantes resultam em maiores títulos nos testes não treponêmicos e também implicam resultado reagente nos testes treponêmicos.

O estágio secundário dura em média entre quatro e 12 semanas; porém, as lesões podem recrudescer em surtos subentrantes por até dois anos. As lesões secundárias são ricas em treponemas, destacando-se entre as mais comuns:

- ✓ Erupções cutâneas em forma de máculas (roséola) e/ou pápulas principalmente no tronco;
 - ✓ Lesões eritemato-escamosas palmo-plantares. Essa localização sugere fortemente o diagnóstico de sífilis no estágio secundário;
 - ✓ Placas eritematosas branco-acinzentadas nas mucosas;
 - ✓ Lesões pápulo-hipertróficas nas mucosas ou pregas cutâneas (condiloma plano ou condiloma lata);
 - ✓ Alopecia em clareira e madarose (perda da sobrancelha, em especial do terço distal).
- **Sífilis latente:** período em que não se observa nenhum sinal ou sintoma clínico de sífilis, verificando-se, porém, reatividade nos testes imunológicos que detectam anticorpos. A maioria dos diagnósticos ocorre nesse estágio. A sífilis latente é dividida em latente recente (menos de um ano de infecção) e latente tardia (mais de um ano de infecção). Aproximadamente 25% dos pacientes intercalam lesões de secundarismo com os períodos de latência, durante o primeiro ano da infecção. Diante de um indivíduo com diagnóstico confirmado, em que não é possível inferir a duração da infecção (sífilis de duração ignorada), trata-se como sífilis latente tardia.
 - **Sífilis terciária:** ocorre aproximadamente em 30% das infecções não tratadas, após um longo período de latência, podendo surgir entre dois a 40 anos depois do início da infecção. A sífilis



terciária é considerada rara, devido ao fato de que a maioria da população recebe indiretamente, ao longo da vida, antibióticos com ação sobre o *T. Pallidum* e que levam à cura da infecção. Quando presente, a sífilis nesse estágio manifesta-se na forma de inflamação e destruição tecidual. É comum o acometimento do sistema nervoso e do sistema cardiovascular. Além disso, verifica-se a formação de gomas sífilíticas (tumorações com tendência a liquefação) na pele, mucosas, ossos ou qualquer tecido. As lesões causam desfiguração e incapacidade, podendo ser fatais. Para o diagnóstico, devem-se considerar as seguintes lesões:

- ✓ Cutâneas: gomas e nodulares, de caráter destrutivo;
- ✓ Ósseas: periostite, osteíte gomosa ou esclerosante, artrites, sinovites e nódulos justo-articulares;
- ✓ Cardiovasculares: aortite sífilítica, aneurisma e estenose de coronárias;
- ✓ Neurológicas: meningite aguda, goma do cérebro ou da medula, atrofia do nervo óptico, lesão do sétimo par craniano, paralisia geral, *tabes dorsalis* e demência.

A neurosífilis acomete o sistema nervoso central (SNC) e pode ser observado já nas fases iniciais da infecção. Esse acometimento precoce, no entanto, ocorre por reação inflamatória da bainha de mielina, não havendo destruição anatômica das estruturas neurais. Estatisticamente, ocorre em 10% a 40% dos pacientes não tratados, na sua maioria de forma assintomática, só diagnosticada pela sorologia do líquido, exteriorizando-se clinicamente em apenas 1% a 2% como meningite asséptica.

O Quadro 16 correlaciona as manifestações clínicas da sífilis adquirida com a evolução e estágios da doença.

QUADRO 16 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍFILIS ADQUIRIDA, DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO E ESTÁGIOS DA DOENÇA

Evolução	Estágios da sífilis adquirida	Manifestações clínicas
Sífilis recente (menos de um ano de duração)	Primária	Cancro duro (úlceras genitais) e linfonodos regionais
	Secundária	Lesões cutâneas, linfadenopatia generalizada, envolvimento ocular, hepático e neurológico
	Latente recente	Assintomática
Sífilis tardia (mais de um ano de duração)	Latente tardia	Assintomática
	Terciária	Doença cardiovascular, neurológica e óssea (gomas sífilíticas)

Fonte: DDAHV/SVS/MS.

1.3.2 MÉTODOS PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS ADQUIRIDA E SÍFILIS NA GESTAÇÃO

Os testes utilizados para o diagnóstico da sífilis são divididos em duas categorias: exames diretos e testes imunológicos. Os exames diretos são aqueles em que se realiza a pesquisa do patógeno em amostras coletadas diretamente da lesão. Os testes imunológicos caracterizam-se pela realização de pesquisa de anticorpos anti-*T. pallidum* em amostras de sangue total, soro ou plasma. Esses testes são subdivididos em duas classes, os treponêmicos e os não treponêmicos.



No momento da escolha dos testes, é importante considerar não somente os testes disponíveis, mas também o provável estágio da sífilis a ser diagnosticado. Por exemplo, no início da infecção, quando ainda não houve tempo suficiente para a produção de anticorpos anti-*T. pallidum*, o ideal é que seja realizada a pesquisa direta do *T. pallidum*.

- **Exames diretos:** a pesquisa direta de *T. pallidum* na sífilis recente primária e secundária pode ser feita pela microscopia de campo escuro (sensibilidade de 74% a 86%). Quando isso não é possível, a pesquisa do treponema pode ser realizada por imunofluorescência direta, exame de material corado e biópsias.
- **Testes treponêmicos:** são testes que detectam anticorpos específicos produzidos contra os antígenos do *T. pallidum*. São os primeiros a se tornarem reagentes, sendo importantes para a confirmação do diagnóstico. Na maioria das vezes, permanecem positivos mesmo após o tratamento pelo resto da vida do paciente; por isso, não são indicados para o monitoramento da resposta ao tratamento.

Existem vários tipos de testes treponêmicos:

- Testes de hemaglutinação e aglutinação passiva (TPHA, do inglês *T. pallidum Haemagglutination Test*);
- Teste de imunofluorescência indireta (FTA-Abs, do inglês *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*);
- Ensaio imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações (EQL, do inglês *Electrochemiluminescence*);
- Ensaio imunoenzimático indireto (ELISA, do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*);
- Testes imunocromatográficos: testes rápidos.

Os testes rápidos são práticos e de fácil execução, com leitura do resultado em, no máximo, 30 minutos. Podem ser realizados com amostras de sangue total colhidas por punção venosa ou por punção digital.

- **Testes não treponêmicos:** esses testes detectam anticorpos anticardiolipina não específicos para os antígenos do *T. pallidum*, e podem ser qualitativos ou quantitativos. O teste qualitativo indica a presença ou ausência de anticorpo na amostra. O teste quantitativo permite a determinação do título de anticorpos das amostras que tiveram resultados reagentes nos testes qualitativos. Ambos são fundamentais para o monitoramento da resposta ao tratamento, pois a queda do título é indicação de sucesso do tratamento. O teste não treponêmico mais comumente utilizado e que possui a metodologia de floculação é o VDRL. O resultado deve ser expresso em títulos (1:2, 1:4, 1:64, entre outros). As amostras com títulos elevados podem apresentar resultados falso-negativos quando triadas sem uma diluição adicional (1:8 ou 1:16), devido ao “fenômeno prozona”.

O fenômeno de prozona consiste na falta de reatividade no teste realizado em uma amostra que, embora contenha anticorpos não treponêmicos, apresenta resultado não reagente quando é testada sem diluir. Esse fenômeno decorre da relação desproporcional entre as quantidades de antígenos e anticorpos presentes na reação não treponêmica, gerando resultados falso-negativos. Resultados falso-positivos também podem ocorrer, pois as reaginas podem surgir em outras patologias. Por isso, para a confirmação do diagnóstico da sífilis, é necessária também a realização de um teste treponêmico.

Os testes não treponêmicos tornam-se reagentes cerca de uma a três semanas após o aparecimento do cancro duro. Se a infecção for detectada nas fases tardias da doença, são esperados títulos baixos nesses testes. Títulos baixos ($\leq 1:4$) podem persistir por meses ou anos.

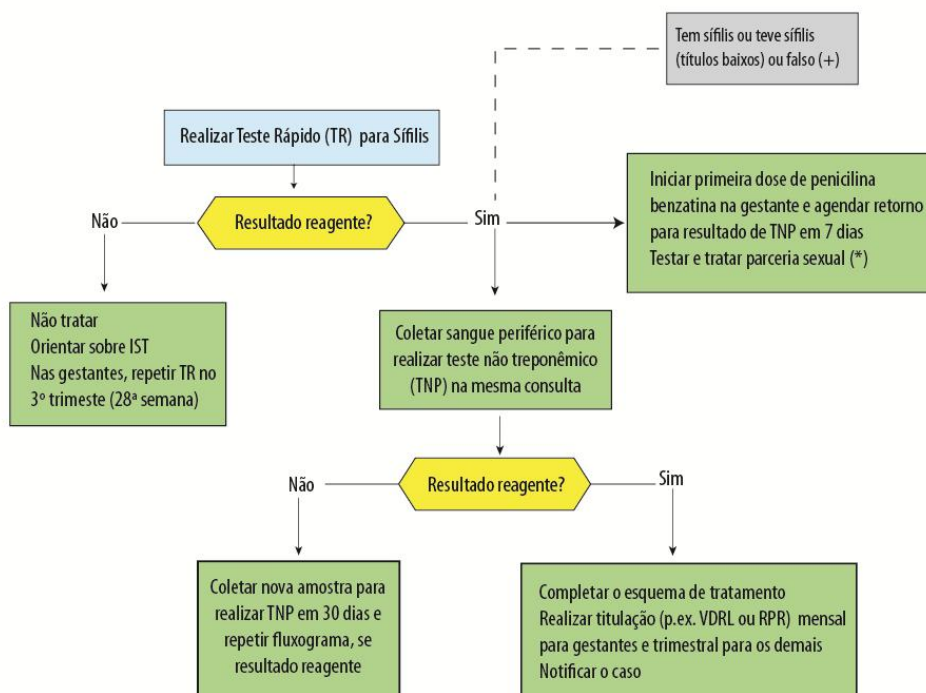


Pessoas com títulos baixos em testes não treponêmicos, sem registro de tratamento e sem data de infecção conhecida, são consideradas como portadoras de sífilis latente tardia, devendo ser tratadas.

Para o diagnóstico da sífilis, devem ser utilizados os testes treponêmicos (ex.: TR ou FTA Abs ou TPHA ou ensaio imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações EQL (quimioluminescência) ou ensaio imunoenzimático indireto (ELISA, do inglês Enzyme Linked Immunosorbent Assay) e o teste não treponêmico (ex.: VDRL ou RPR (do inglês Rapid Test Reagin) ou TRUST (do inglês Tolidine Red Unheated Serum Test)). A ordem de realização fica a critério do serviço de saúde. Quando o TR for utilizado como triagem, nos casos reagentes, uma amostra de sangue deverá ser coletada e encaminhada para realização de um teste não treponêmico. Em caso de gestante, o tratamento deve ser iniciado com apenas um teste reagente, treponêmico ou não treponêmico, sem aguardar o resultado do segundo teste.

As Figura 1, 2 e 3 apresentam os fluxogramas para diagnóstico de sífilis, com as diversas possibilidades.

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA PARA O MANEJO DA SÍFILIS, UTILIZANDO TESTE RÁPIDO COM TESTE NÃO TREPONÊMICO CONFIRMATÓRIO



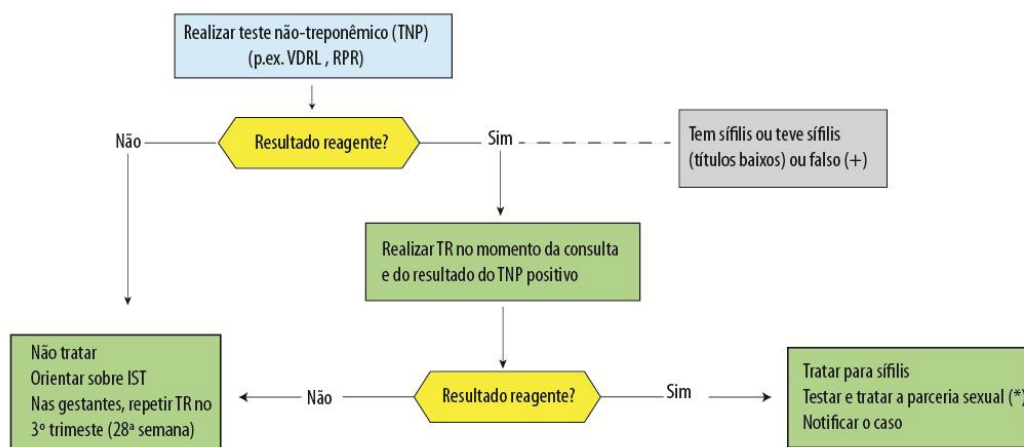
(*) As parcerias sexuais de pessoas com TR positivo deverão: 1) realizar teste não treponêmico; 2) ser tratadas com esquema de sífilis latente tardia, na ausência de sintomatologia ou história clínica de úlcera genital.

Entende-se por tratamento inadequado, entre outros fatores, parceiro (s) sexual (is) com sífilis não tratado ou tratado inadequadamente.



Fonte: DDAHV/SVS/MS.

Figura 2 – Fluxograma para o manejo da sífilis, utilizando teste não treponêmico com teste rápido confirmatório

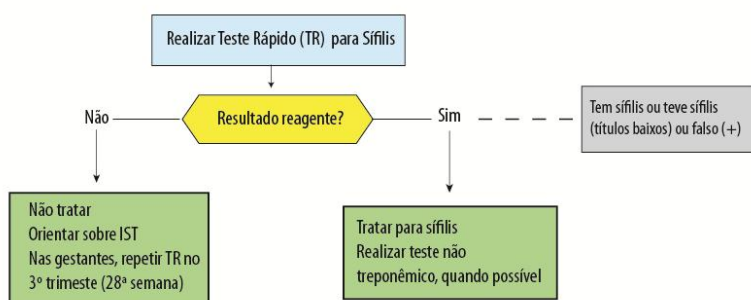


(*) As parcerias sexuais de pessoas com TR positivo deverão: 1) realizar TNP; 2) ser tratadas com esquema de sífilis latente tardia, na ausência de sintomatologia ou história clínica de úlcera genital.

Entende-se por tratamento inadequado, entre outros fatores, parceiro (s) sexual (is) com sífilis não tratado ou tratado inadequadamente.

Fonte: DDAHV/SVS/MS.

FIGURA 3 – FLUXOGRAMA PARA O MANEJO DA SÍFILIS, UTILIZANDO APENAS TESTE RÁPIDO



Fonte: DDAHV/SVS/MS.



1.3.2.1 SITUAÇÕES E LOCAIS NOS QUAIS O DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS RECOMENDA A UTILIZAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS

- a. Regiões de difícil acesso sem infraestrutura laboratorial;
- b. Populações-chave, Consultório na Rua, Quero Fazer, Testagem Móvel, população flutuantes, pacientes atendidos em pronto-socorro, entre outros;
- c. Parcerias sexuais de pessoas com sífilis ou PVHA;
- d. Acidentes ocupacionais;
- e. Gestantes cuja idade gestacional não assegure o recebimento do resultado do teste antes do parto;
- f. Parturientes e puérperas que não tenham sido testadas no pré-natal ou quando não se conhece o resultado do teste no momento do parto;
- g. Abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional;
- h. Pessoas em situação de violência sexual, como prevenção das IST/aids.

1.3.3 TRATAMENTO DA SÍFILIS ADQUIRIDA E SÍFILIS NA GESTAÇÃO

A penicilina é o medicamento de escolha para o tratamento da sífilis. Níveis de penicilina superiores a 0,018 mg por litro são considerados suficientes e devem ser mantidos por pelo menos sete a 10 dias na sífilis recente, e por duração mais longa na sífilis tardia. As recomendações a seguir satisfazem esses padrões.

- a. Sífilis primária, sífilis secundária e latente recente
 - Penicilina G benzatina, 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo).

Alternativa (exceto para gestantes):

- Doxiciclina 100mg, 2x/dia, por 15 dias.
- b. Sífilis latente tardia ou latente com duração ignorada e sífilis terciária
 - Penicilina G benzatina, 2,4 milhões UI, IM, (1,2 milhão UI em cada glúteo), semanal, por três semanas. Dose total de 7,2 milhões UI.

Alternativa (exceto para gestantes)

- Doxiciclina 100mg, 2x/dia, por 30 dias.
- c. Neurosífilis
 - Penicilina G cristalina aquosa, 18-24 milhões UI/dia, por via endovenosa, administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias.

Alternativa para pacientes comprovadamente alérgicos à penicilina (não gestantes)

- Ceftriaxona 2 g, IV, 1x/dia, por 10 a 14 dias.

Na gestação, tratamentos não penicilínicos são inadequados e só devem ser considerados como opção nas contraindicações absolutas ao uso da penicilina.

Para as gestantes comprovadamente alérgicas à penicilina, recomenda-se a dessensibilização, em serviço terciário, de acordo com protocolos existentes.



Para mais informações, consultar o “Manual: Testes de Sensibilidade à Penicilina”, disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/testes_penicilina.pdf.

O RN deverá ser avaliado clínica e laboratorialmente para sífilis congênita, conforme este PCDT.

As situações de tratamento inadequado da gestante com sífilis, para fins de notificação da sífilis congênita, encontram-se descritas no capítulo 11 deste protocolo.

O Quadro 17 apresenta um resumo dos esquemas terapêuticos utilizados para sífilis.

QUADRO 17 – RESUMO DOS ESQUEMAS TERAPÊUTICOS PARA SÍFILIS E SEGUIMENTO

Estadiamento	Esquema terapêutico	Alternativa* (exceto para gestantes)	Seguimento (teste treponêmico) não
Sífilis primária, secundária e latente recente (com menos de um ano de evolução)	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Doxiciclina 100 mg, 12/12h, VO, por 15 dias	Teste treponêmico trimestral (mensal para gestantes)
Sífilis latente tardia (com mais de um ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, semanal, por 3 semanas Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100 mg, 12/12h, VO, por 30 dias	Teste não treponêmico trimestral (mensal para gestantes)
Neurossífilis	Penicilina G cristalina 18-24 milhões UI/dia, por via endovenosa, administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Ceftriaxona 1G, IV, 1x/dia, por 10 a 14 dias	Exame de líquido de 6/6 meses até normalização

* Para gestantes com alergia confirmada à penicilina: como não há garantia de que outros medicamentos consigam tratar a gestante e o feto, impõe-se a dessensibilização e o tratamento com penicilina benzatina. Na impossibilidade de realizar a dessensibilização durante a gestação, a puérpera deverá ser tratada com doxiciclina 100 mg, 12/12h, VO, por 30 dias, após o parto. No entanto, para fins de definição de caso e abordagem terapêutica da sífilis congênita, considera-se tratamento inadequado da mãe.

Fonte: DDAHV/SVS/MS.



1.3.4 REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER

Após a primeira dose de penicilina, o paciente pode apresentar exacerbação das lesões cutâneas, com eritema, dor ou prurido, as quais regredem espontaneamente após 12 a 24 horas, sem a necessidade da descontinuidade do tratamento. Essa reação não configura alergia à penicilina e ocorre em resposta ao derrame de proteínas e de outras estruturas dos treponemas mortos pela penicilina na corrente sanguínea. É mais comum em pacientes que recebem tratamento na fase secundária da sífilis. Tipicamente, vem acompanhada de febre, artralgia e mal-estar.

Gestantes que apresentam essa reação podem ter risco de trabalho de parto pré-termo, pela liberação de prostaglandinas em altas doses. Se houver esse desfecho, devem-se seguir cuidadosamente os protocolos recomendados para inibição do trabalho de parto pré-termo.

1.3.5 ALERGIA À PENICILINA

A alergia à penicilina na população em geral e nas gestantes é um evento muito raro. O diagnóstico de alergia deve ser avaliado pela história clínica, evitando, na grande maioria dos casos, a realização de testes de sensibilidade, os quais deverão ser realizados em unidades de referência. A utilização de medicações alternativas no tratamento requer o seguimento de cura em longo prazo. A realização de dessensibilização com administração oral de doses progressivas de penicilina sempre deve ser feita em ambiente hospitalar.

1.1.1 SEGUIMENTO DA SÍFILIS ADQUIRIDA E SÍFILIS NA GESTAÇÃO

Durante o seguimento clínico para o monitoramento da resposta ao tratamento da sífilis adquirida e na sífilis gestação, alguns pontos devem ser considerados:

- a. Os testes não treponêmicos devem ser realizados mensalmente nas gestantes, e na população geral, a cada três meses no primeiro ano e a cada seis meses no segundo ano;
- b. A redução de dois ou mais títulos do teste não treponêmico ou a negatificação após seis meses a nove meses do tratamento demonstra a cura da infecção. É importante ressaltar que a completa negatificação dos testes não treponêmicos é diretamente proporcional à precocidade da instauração do tratamento. O mais comum é que pessoas que tiveram o diagnóstico de sífilis efetuado após o secundarismo permaneçam apresentando resultados reagentes nesses testes, com títulos baixos e estáveis, pelo resto da vida.
- c. No caso de sífilis primária e secundária, os títulos devem declinar em torno de duas diluições em três meses e três diluições em seis meses. Ex.: de 1:32 para 1:8, após três meses e para 1:4 após seis meses. Se os títulos se mantiverem baixos e estáveis em duas oportunidades, após dois anos, pode-se dar alta.
- d. A elevação de títulos dos testes não treponêmicos em duas diluições (ex.: de 1:16 para 1:64), em relação ao último exame realizado, indica reinfecção e um novo tratamento deve ser iniciado.
- e. Considerar a necessidade de oferta de testagem periódica em pessoas com vulnerabilidade aumentada.

1.4 SÍFILIS CONGÊNITA

A sífilis congênita ocorre por meio da disseminação hematogênica do *T. pallidum* da mãe para o feto, predominantemente por via transplacentária. A sífilis congênita é prevenível quando se identifica e se trata apropriada e precocemente a gestante infectada e as parcerias sexuais.



1.4.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍFILIS CONGÊNITA

1.4.1.1 SÍFILIS CONGÊNITA PRECOCE

A síndrome clínica da sífilis congênita precoce surge até o segundo ano de vida e deve ser diagnosticada por meio de uma avaliação epidemiológica criteriosa da situação materna e da avaliação clínico-laboratorial e estudos de imagem na criança. Entretanto, o diagnóstico na criança representa um processo complexo, devido ao fato de que mais da metade das crianças são assintomáticas ao nascimento e, naquelas com expressão clínica, os sinais e sintomas são discretos ou pouco específicos. Não existe uma avaliação complementar para determinar com precisão o diagnóstico da infecção na criança. Nessa perspectiva, ressalta-se que a associação de critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais deve ser a base para o diagnóstico da sífilis na criança.

Além da prematuridade e do baixo peso ao nascimento, as principais características dessa síndrome são, excluídas outras causas: hepatomegalia com ou sem esplenomegalia, lesões cutâneas (como por exemplo, pênfigo palmo-plantar, condiloma plano), periostite ou osteíte ou osteocondrite (com alterações características ao estudo radiológico), pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia e linfadenopatia generalizada (principalmente epitroclear). Outras características clínicas incluem: petéquias, púrpura, fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropsia, edema, convulsão e meningite.

Entre as alterações laboratoriais, incluem-se: anemia, trombocitopenia, leucocitose (podendo ocorrer reação leucemoide, linfocitose e monocitose) e leucopenia.

1.4.1.2 SÍFILIS CONGÊNITA TARDIA

A síndrome clínica da sífilis congênita tardia surge após o segundo ano de vida. Da mesma forma que a sífilis congênita precoce, o diagnóstico deve ser estabelecido por meio da associação de critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Além disso, deve-se estar atento à investigação da possibilidade de a criança ter sido exposta ao *T. pallidum* por via sexual.

As principais características dessa síndrome incluem: tibia em “lâmina de sabre”, articulações de Clutton, fronte “olímpica”, nariz “em sela”, dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em “amora”, rágades periorais, mandíbula curta, arco palatino elevado, ceratite intersticial, surdez neurológica e dificuldade no aprendizado.

O Quadro 18 resume as manifestações clínicas da sífilis congênita de acordo com a evolução e estágios da doença.

QUADRO 18 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍFILIS CONGÊNITA DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO E ESTÁGIOS DA DOENÇA

Evolução da doença	Estágios da sífilis congênita	Manifestações clínicas
Sífilis congênita (antes de dois anos de idade)	Precoce	- Hepatomegalia com ou sem esplenomegalia e icterícia - Lesões cutâneas (pênfigo palmo-plantar, condiloma plano), petéquias, púrpura - Periostite ou osteíte ou osteocondrite, pseudoparalisia dos membros



		• Sofrimento respiratório com ou sem pneumonia • Rinite sero-sanguinolenta, anemia e linfadenopatia generalizada (epitrocLEAR) • Fissura peribucal, síndrome nefrótica, hidropsia, edema, convulsão e meningite
Sífilis congênita (após dois anos de idade)	Tardia	• Tíbia em “lâmina de sabre” • Articulações de Clutton • Fronte “olímpica” e nariz “em sela” • Dentes incisivos medianos superiores deformados (dentes de Hutchinson), molares em “amora” • Rágades periorais, mandíbula curta, arco palatino elevado • Ceratite intersticial • Surdez neurológica e dificuldade no aprendizado

Fonte: DDAHV/SVS/MS.

1.4.2 MÉTODOS PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS CONGÊNITA

Diante da suspeita de sífilis congênita, o ideal é a realização de testes imunológicos. Para o diagnóstico da sífilis congênita, deve-se avaliar a história clínico-epidemiológica da mãe, o exame físico da criança e os resultados dos testes, incluindo os exames radiológicos. Os exames laboratoriais para auxiliar o diagnóstico da sífilis congênita utilizam as mesmas metodologias descritas na sífilis adquirida, mas com particularidades de indicação e interpretação:

- Exame direto:** a pesquisa do *Treponema pallidum* em campo escuro em material coletado de lesão cutâneo-mucosa e de mucosa nasal é útil para diagnosticar a infecção, embora a solicitação desse exame não seja prática comum nos serviços que atendem RN. A pesquisa em campo escuro só pode ser feita com amostras frescas que permitem a visualização de treponemas vivos e móveis. Em amostras de biópsia ou necrópsia, embora o treponema esteja morto, podem ser usadas colorações especiais ou técnicas de imuno-histoquímica, que permitem a visualização do *T. pallidum*.
- Testes treponêmicos:** são testes qualitativos para detecção de anticorpos antitreponêmicos específicos, úteis para confirmação do diagnóstico, mas de uso limitado em RN, pois os anticorpos IgG maternos ultrapassam a barreira placentária. Em crianças maiores de 18 meses, um resultado reagente de teste treponêmico confirma a infecção, uma vez que os anticorpos maternos transferidos passivamente já terão desaparecido da circulação sanguínea da criança. No adulto, os anticorpos detectados por esses testes permanecem positivos para o resto da vida, mesmo após tratamento adequado, salvo em raríssimas exceções, nas quais a intervenção terapêutica ocorreu no início da sífilis primária.

Os testes treponêmicos que detectam IgM podem ser utilizados em amostras do recém-nato e confirmar o diagnóstico, mas têm a desvantagem de apresentar baixa sensibilidade (nos testes



disponíveis atualmente, como, por exemplo, o FTA-Abs, a sensibilidade é de 64%). A investigação complementar deve incluir os seguintes exames:

- Sangue: hemograma, perfil hepático e eletrólitos;
- Punção líquórica: células, proteínas, testes não treponêmicos;
- Raio-X de ossos longos;
- Avaliação oftalmológica, audiológica e neurológica.

Para o exame líquido do RN, consideram-se os seguintes valores para diagnóstico de neurosífilis, conforme o Quadro 19.

QUADRO 19 – VALORES DE EXAME LÍQUÓRICO EM RN COM SUSPEITA DE NEUROSSÍFILIS

	RN	> 28 dias
Leucócitos	> 25 células/mm ³	> 5 células/mm ³
Proteínas	> 150 mg/dL	> 40 mg/dL
VDRL	reagente	Reagente

- c. **Testes não treponêmicosⁱⁱ**: são indicados para diagnóstico e seguimento terapêutico, devido ao fato de serem testes qualitativos e quantitativos. Devem ser realizados no sangue do neonato, evitando-se o uso do sangue do cordão umbilical. RN de mães com sífilis, mesmo os não infectados, podem apresentar anticorpos maternos transferidos passivamente através da placenta. É considerado diagnóstico o teste não treponêmico reagente na amostra do RN que apresente um título quatro vezes maior do que o título na amostra da mãe (confirmado em uma segunda coleta na criança). A ausência dessa diferença de títulos não exclui a sífilis congênita.

RN com testes não treponêmicos não reagentes, sem outras evidências de sífilis congênita, mas com suspeita epidemiológica, devem repetir esses testes no primeiro mês de vida, devido à possibilidade de soroconversão tardia. Na dúvida ou impossibilidade de seguimento, o RN deve ser adequadamente tratado.

1.4.3 TRATAMENTO DA CRIANÇA COM SÍFILIS CONGÊNITA

Para o tratamento da criança com sífilis congênita, consideram-se dois momentos:

- Período neonatal (até os 28 dias de vida);
- Período pós-neonatal (após 28 dias de vida).

1.4.3.1 PERÍODO NEONATAL

O tratamento da sífilis congênita neonatal envolve a avaliação da situação clínico-laboratorial da mãe, conforme apresentado no Quadro 20.

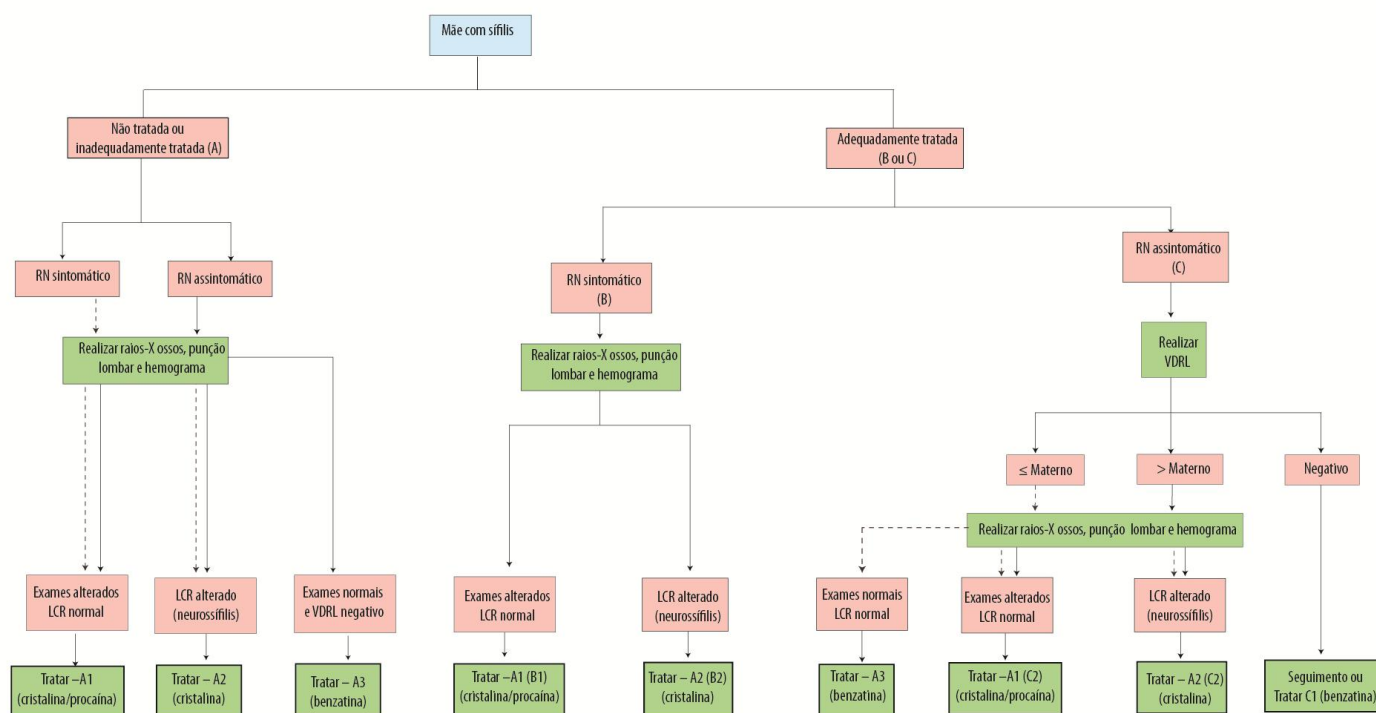
ⁱⁱMétodos diagnósticos alternativos ao VDRL incluem o RPR (do inglês *Rapid Test Reagin*) e o TRUST (do inglês *Toluidine Red Unheated Serum Test*), que estão em processo de avaliação para cadastramento no SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS).



Todos os RN nascidos de mães com diagnóstico de sífilis na gestação ou no parto, ou na suspeita clínica de sífilis congênita, devem realizar a investigação para sífilis congênita, mesmo nos casos de mães adequadamente tratadas, devido à possibilidade de falha terapêutica durante a gestação, que pode ocorrer em cerca de 14% dos casos.

QUADRO 20 – TRATAMENTO DA SÍFILIS CONGÊNITA NO PERÍODO NEONATAL, DE ACORDO COM A SITUAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DA MÃE

A – Para todos os RN de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, independentemente do resultado do teste não treponêmico (ex.: VDRL) do RN, realizar: hemograma, radiografia de ossos longos e punção lombar*, além de outros exames, quando houver indicação clínica	
Situação	Esquema proposto
A1 – Presença de alterações clínicas e/ou imunológicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas	Penicilina G cristalina, na dose de 50.000 UI/kg/dose, por via endovenosa, a cada 12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias; ou penicilina G procaína 50.000 UI/kg, dose única diária, IM, durante 10 dias
A2 – Presença de alteração líquórica	Penicilina G cristalina ^a , na dose de 50.000 UI/kg/dose, por via endovenosa, a cada 12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias
A3 – Ausência de alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou líquóricas e/ou imunológicas e teste não treponêmico não reagente	Penicilina G benzatina ^b , na dose única de 50.000 UI/kg, por via intramuscular. O acompanhamento é obrigatório, incluindo o seguimento com teste não treponêmico sérico após conclusão do tratamento. Sendo impossível garantir o acompanhamento, o RN deverá ser tratado com o esquema A1
B – Para todos os RN de mães adequadamente tratadas, realizar o teste não treponêmico (ex: VDRL) em amostra de sangue periférico do RN. Se reagente e com titulação maior do que a materna, e/ou na presença de alterações clínicas, realizar hemograma, radiografia de ossos longos e análise do LCR	
Situação	Esquema proposto
B1 – Presença de alterações clínicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas, sem alterações líquóricas	Esquema A1
B2 – Presença de alteração líquórica	Esquema A2
C – Para RN de mães adequadamente tratadas, realizar teste não treponêmico em amostra de sangue periférico do RN	
Situação	Esquema proposto
C1 – Se o RN for assintomático e o teste não treponêmico for não reagente, proceder apenas ao seguimento clínico-laboratorial. Na impossibilidade de garantir o seguimento ^c , deve-se proceder ao tratamento do RN	Penicilina G benzatina, IM, na dose única de 50.000 UI/kg
C2 – Se o RN for assintomático e o teste não treponêmico for reagente, com título igual ou menor que o materno, acompanhar clinicamente. Na impossibilidade do seguimento clínico, investigar e tratar de acordo com alterações líquóricas	Esquema A1 (sem alterações de LCR) Esquema A2 (com alterações no LCR)
* Na impossibilidade de realização de punção lombar, tratar o caso como neurosífilis.	
^a Níveis líquóricos treponemicidas de penicilina não são alcançados em 100% dos casos quando utilizada a penicilina procaína, justificando o uso da penicilina cristalina.	
^b O tratamento com penicilina G procaína por 10 dias em pacientes assintomáticos, com exames complementares normais, não mostrou nenhum benefício adicional quando comparado ao esquema de penicilina G benzatina.	
^c O acompanhamento é imprescindível e deve ser realizado na puericultura para a detecção de sinais e sintomas clínicos. O pediatra, quando da alta hospitalar, deve esclarecer a mãe sobre os riscos da não identificação da	



criança caso esta tenha sífilis (sequelas, principalmente surdez e déficit de aprendizagem, que são sutis, mas que podem se apresentar, de modo irreversível, no futuro).

Fonte: DDAHV/SVS/MS

A Figura 4 resume o conjunto de procedimentos a ser realizados para a identificação das diversas apresentações da sífilis congênita e o tratamento adequado para cada situação.

FIGURA 4 – ALGORITMO PARA CONDUTAS FRENTE À SÍFILIS CONGÊNITA E GESTANTE COM SÍFILIS

Fonte: adaptado de Diretrizes para o controle da sífilis congênita. Brasília, 2006.

1.4.3.2 PERÍODO PÓS-NEONATAL

Crianças com quadro clínico e imunológico sugestivo de sífilis congênita no período pós-neonatal (após 28 dias de vida) devem ser cuidadosamente investigadas, obedecendo-se à rotina acima referida, com a notificação conforme a definição de casos.

Confirmando-se o diagnóstico, proceder ao tratamento segundo preconizado, observando-se o intervalo das aplicações que, para a penicilina G cristalina, deve ser de 4 em 4 horas, e para a penicilina G procaína, de 12 em 12 horas, mantendo-se os mesmos esquemas de doses recomendados.

1.4.4 SEGUIMENTO DA SÍFILIS CONGÊNITA

Os seguintes pontos devem ser levados em consideração durante o seguimento clínico e laboratorial da sífilis congênita:

- Notificar o caso após a confirmação diagnóstica;
- Realizar consultas ambulatoriais mensais até o 6º mês de vida e consultas ambulatoriais bimensais do 6º ao 12º mês;



- Realizar teste não treponêmico com 1 mês, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, interrompendo o seguimento após dois exames não treponêmicos consecutivos e negativos;
- Diante da elevação do título do teste não treponêmico (ex.: VDRL), ou da não negatificação até os 18 meses de idade, reinvestigar a criança exposta e proceder ao tratamento;
- Realizar teste treponêmicoⁱⁱⁱ para sífilis após os 18 meses de idade para a confirmação do caso;
- Se observados sinais clínicos compatíveis com a infecção treponêmica congênita, deve-se proceder à repetição dos exames imunológicos, ainda que fora do período acima previsto;
- Recomenda-se o acompanhamento oftalmológico, neurológico e audiológico das crianças com diagnóstico de sífilis congênita semestralmente, por dois anos. Em crianças cujo resultado de LCR tenha se mostrado alterado, deve-se fazer uma reavaliação líquórica a cada 6 meses, até a normalização.
- O teste da orelha normal não afasta a necessidade da solicitação de exames específicos para avaliar a surdez do oitavo par craniano.
- Nos casos de crianças tratadas de forma inadequada, quanto à dose e/ou tempo do tratamento preconizado, deve-se convocar a criança para reavaliação clínico-laboratorial e reiniciar o tratamento, obedecendo aos esquemas anteriormente descritos.

Em face de todas as medidas disponíveis para a redução da transmissão vertical do HIV e da sífilis e da continuada incidência de casos, o Ministério da Saúde recomenda a instituição de comitês de investigação de transmissão vertical nos municípios, visando identificar falhas e subsidiar intervenções.

Para viabilizar a atuação dos comitês, foi disponibilizado instrumento de referência, como o “Protocolo de Investigação de Casos de Transmissão Vertical”, disponível no endereço <http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes>.

1.5 SÍFILIS E HIV

A prevalência de sífilis é até oito vezes mais elevada em pessoas vivendo com o HIV. As doenças genitais ulcerativas podem facilitar a transmissão sexual e perinatal do HIV. A quebra da integridade do epitélio mucoso ocasiona uma via de entrada para o vírus. Além disso, há um influxo local de linfócitos T-CD4+ e aumento da expressão de correceptores CCR5 em macrófagos, aumentando a probabilidade de aquisição do HIV.

Assim como em outras coinfeções, a sífilis pode cursar com alterações imunoviológicas representadas por queda de LT-CD4+ e elevação da carga viral do HIV. No entanto, essas alterações tendem a ser transitórias e parecem não afetar a progressão para aids.

O curso clínico da sífilis pode ser alterado pela coinfeção com HIV, com a ocorrência de manifestações atípicas ou mais agressivas. As apresentações clínicas de cada estágio geralmente são semelhantes às dos pacientes soronegativos; contudo, algumas características da coinfeção devem ser destacadas:

- Desenvolvimento de cancros múltiplos e profundos, os quais apresentam resolução mais lenta;
- Maior frequência de sobreposição de estágios; concomitância de lesões primárias e secundárias no momento do diagnóstico;

ⁱⁱⁱ Após os 18 meses de idade, os testes treponêmicos deverão apresentar resultados não reagentes nos casos em que o tratamento adequado foi instituído no período neonatal, uma vez que não haverá tempo para a formação de anticorpos específicos pela criança. Nos casos de tratamento após o período neonatal, principalmente aqueles iniciados após os 12 meses de vida, os anticorpos da criança detectados nos testes treponêmicos podem representar cicatriz imunológica e o controle de cura será feito pelo teste não treponêmico.



- A forma clínica de secundarismo é mais frequente. Habitualmente, os sintomas constitucionais são mais exuberantes e as lesões cutâneas mais atípicas;
- Predisposição para o desenvolvimento de lesões oftálmicas e neurológicas. A invasão de espiroquetas no sistema nervoso central pode ocorrer a qualquer momento após a infecção primária. Pode haver uma progressão mais rápida da sífilis precoce à neurosífilis.

O diagnóstico de sífilis na coinfeção com HIV é feito da mesma forma que na população geral. Destaca-se que é mais frequente a presença de altos títulos de marcadores imunológicos ao diagnóstico, assim como de resultados falso-negativos. Portanto, na suspeita de sífilis e presença de testes imunológicos não reagentes ou com interpretação não clara, é importante considerar o efeito prozona ou formas alternativas de diagnóstico, como a biópsia de lesão. Por outro lado, os coinfectados podem apresentar testes não treponêmicos falso-positivos em até 11% casos.

Os casos de neurosífilis recentes são mais prevalentes que as tardias em pacientes infectados pelo HIV, particularmente naqueles com aids, os quais apresentam maior dificuldade para “clarear” a infecção do SNC quando comparados a pessoas imunocompetentes.

A existência de relatos de casos de neurosífilis mimetizando a apresentação clínico-radiológica da encefalite herpética ressalta a importância da inclusão da neurosífilis no diagnóstico diferencial dessa doença.

Não há um consenso sobre os critérios de punção líquórica em pacientes coinfectados com sífilis e HIV. Alguns especialistas recomendam puncionar todos os pacientes infectados pelo HIV que apresentam diagnóstico imunológico confirmado de sífilis, o que resulta em punções desnecessárias.

No entanto, a utilização de critérios clínicos e/ou laboratoriais mostrou-se bastante adequada na identificação de casos de neurosífilis, inclusive em assintomáticos.

Recomenda-se que seja realizada punção líquórica em todos os coinfectados com sífilis e HIV que apresentem pelo menos um dos seguintes critérios:

1. Sinais ou sintomas neurológicos ou oftalmológicos;
2. Evidência de sífilis terciária ativa (por exemplo, aortite ou gomas sífilíticas);
3. Sífilis latente tardia ou de duração indeterminada;
4. $LT-CD4+ < 350$ células/mm³;
5. $VDRL \geq 1:16$ ou $RPR \geq 1:32$;
6. Queda inadequada ou estabilização sem queda nos títulos de teste não treponêmico durante o seguimento (ver acompanhamento imunológico).

Os critérios diagnósticos de neurosífilis em PVHA incluem:

1. Teste não treponêmico reagente no líquido;
2. Sífilis comprovada imunologicamente, sem sintomas neurológicos, presença de pleocitose linfomononuclear superior a 10-20 células/mL e teste treponêmico reagente no líquido;
3. Sífilis comprovada imunologicamente e presença de alterações neurológicas compatíveis com neurosífilis (ex.: neurite óptica, acidente vascular cerebral, hipoacusia neurosensorial, meningite ou encefalite aguda ou subaguda) e exclusão de outras explicações potenciais, em pacientes com ou sem alterações líquóricas.

Vale lembrar que os títulos de proteinorraquia não são relevantes no diagnóstico de neurosífilis em PVHA.



O conceito “neurorrecaída” é particularmente importante em pacientes infectados pelo HIV. Esse termo denota a presença de neurosífilis após tratamento adequado para sífilis primária, secundária e latente recente, e queda adequada dos títulos séricos de teste não treponêmico. Portanto, o antecedente de tratamento apropriado não exclui a possibilidade de complicações neurológicas sífilíticas. Pessoas tratadas para neurosífilis devem ser submetidas à punção líquórica de controle após três meses do término do tratamento.

1.6 REFERÊNCIAS

Centers for Disease Control. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines Recommendations and Reports. Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59(RR12):1-110.

Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis; an epidemiologic investigation based on a restudy of the Boeck-Bruusgaard material; a review and appraisal. Journal of chronic diseases. 1955 Sep;2(3):311-44. PubMed PMID: 13252075. Epub 1955/09/01. eng.

Deiss RG, Leon SR, Konda KA, Brown B, Segura ER, Galea JT, et al. Characterizing the syphilis epidemic among men who have sex with men in Lima, Peru to identify new treatment and control strategies. BMC infectious diseases. 2013;13:426. PubMed PMID: 24016185. Pubmed Central PMCID: PMC3846360. Epub 2013/09/11. eng.

Fiumara NJ, Lessell S. The stigmata of late congenital syphilis: an analysis of 100 patients. Sexually transmitted diseases. 1983 Jul-Sep;10(3):126-9. PubMed PMID: 6648746. Epub 1983/07/01. eng.

Fiumara NJ. Syphilis in newborn children. Clinical obstetrics and gynecology. 1975 Mar;18(1):183-9. PubMed PMID: 1091383. Epub 1975/03/01. eng.

Garnett GP, Aral SO, Hoyle DV, Cates W, Jr., Anderson RM. The natural history of syphilis. Implications for the transmission dynamics and control of infection. Sexually transmitted diseases. 1997 Apr;24(4):185-200. PubMed PMID: 9101629. Epub 1997/04/01. eng.

Holmes KK. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. The New England journal of medicine. 2005 Sep 22;353(12):1291-3. PubMed PMID: 16177256. Epub 2005/09/24. eng.

Koss CA, Dunne EF, Warner L. A systematic review of epidemiologic studies assessing condom use and risk of syphilis. Sexually transmitted diseases. 2009 Jul;36(7):401-5. PubMed PMID: 19455075. Epub 2009/05/21. eng. Hira SK, Patel JS, Bhat SG, Chilikima K, Mooney N. Clinical manifestations of secondary syphilis. International journal of dermatology. 1987 Mar;26(2):103-7. PubMed PMID: 3570579. Epub 1987/03/01. eng.

Mindel A, Tovey SJ, Timmins DJ, Williams P. Primary and secondary syphilis, 20 years' experience. 2. Clinical features. Genitourinary medicine. 1989 Jan;65(1):1-3. PubMed PMID: 2921046. Pubmed Central PMCID: PMC1196177. Epub 1989/01/01. eng.

Peeling RW, Mabey D, Fitzgerald DW, Watson-Jones D. Avoiding HIV and dying of syphilis. Lancet. 2004 Oct 30-Nov 5;364(9445):1561-3. PubMed PMID: 15519615. Epub 2004/11/03. eng.

Shafer JK, Usilton LJ, Price EV. Long-term studies of results of penicillin therapy in early syphilis. Bulletin of the World Health Organization. 1954;10(4):563-78. PubMed PMID: 13182587. Pubmed Central PMCID: PMC2542152. Epub 1954/01/01. eng.



Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clinical microbiology reviews*. 1999 Apr;12(2):187-209. PubMed PMID: 10194456. Pubmed Central PMCID: PMC88914. Epub 1999/04/09. eng.



PARTE III - TRANSMISSÃO VERTICAL DE HEPATITES VIRAIS

1 HEPATITE VIRAL B

A hepatite viral B (HBV) é uma infecção aguda que pode evoluir para cronicidade, com significativa carga de morbidade e mortalidade. É de elevada transmissibilidade e impacto na saúde pública. Estima-se que aproximadamente um terço da atual população mundial já esteve exposta ao HBV – e que 240 milhões de pessoas estejam infectadas cronicamente. A hepatite B é responsável por aproximadamente 786.000 óbitos ao ano no mundo.

Trata-se de infecção de transmissão parenteral, sexual e vertical (perinatal e intra-uterina), sendo a transmissão perinatal, no momento do parto, umas das vias mais importantes e, também, a principal forma de transmissão para os RN.

No Brasil, apesar da introdução da vacina a partir de 1999 e dos esforços progressivos em prevenção – com a produção nacional autossuficiente de imunização -, a transmissão vertical da hepatite B ainda é uma realidade, e eleva o impacto da infecção no território brasileiro.

1.1 INVESTIGAÇÃO DE INFECÇÃO PELO HBV NA GESTANTE

A transmissão vertical da hepatite B pode ocorrer durante a infecção materna aguda ou crônica. A presença de sinais e sintomas da infecção na gestante não é determinante da infecção.

Deve-se proceder à investigação da infecção pelo HBV na gestante com pesquisa do HBsAg em todas as gestantes, durante o 1º trimestre da gestação ou quando iniciar o pré-natal. Gestantes portadoras de exame HBsAg reagente devem ser encaminhadas para unidades obstétricas que assegurem a administração de vacina e da imunoglobulina específica para o vírus da hepatite B (HBIG) ao RN. Gestantes que não foram avaliadas durante o pré-natal para a infecção devem realizar a pesquisa de HBsAg no momento da admissão hospitalar para o parto. O exame pode ser realizado por meio de imunoensaio ou teste rápido.

A vacina para a hepatite B está recomendada durante a gestação para todas as pacientes com resultado HBsAg não reagente, podendo ser administrada em qualquer trimestre. No caso de mulheres expostas ao HBV em qualquer idade gestacional, estas deverão receber associação de vacina e HBIG.

1.2 INFECÇÃO DA GESTANTE PELO HBV

A infecção pelo HBV não interfere na evolução da gestação e nem a gravidez piora a evolução da hepatite B.

1.2.1 INFECÇÃO AGUDA PELO HBV

A infecção aguda pelo HBV durante a gestação não está relacionada com aumento de mortalidade materna ou de efeito teratogênico no feto. Há relatos de maior incidência de prematuridade, baixo peso ao nascer e morte fetal ou perinatal possivelmente a fatores associados à infecção como uso de drogas.



1.2.2 INFECÇÃO CRÔNICA PELO HBV

A maioria das mulheres jovens com infecção crônica pelo HBV apresenta-se na fase de imunotolerância da infecção (HBsAg positivo, HBeAg positivo), que se caracteriza pela intensa replicação viral, porém sem doença hepática ativa (ALT normal e histologia hepática com mínimas alterações). A hepatite B crônica tem pouca influência sobre o curso da gestação, e vice-versa.

Durante a gestação os níveis de cortisol plasmático se elevam, principalmente, no último trimestre, ocasionando um estado de imunossupressão fisiológico. Nesse período, pode-se observar elevação dos níveis de viremia do HBV sem alteração dos níveis de ALT/AST e sem exacerbação da doença hepática.

Entretanto, no pós-parto e no puerpério, os níveis de cortisol plasmático retornam ao normal e há a reconstituição da resposta imunológica materna, podendo ocorrer reativação da replicação viral com exacerbação da doença hepática, com elevação dos níveis de ALT e em algumas vezes, soroconversão espontânea HBeAg/anti-HBe.

1.3 FORMAS CLÍNICAS DE INFECÇÃO E TRANSMISSÃO VERTICAL DO HBV

1.3.1 HEPATITE AGUDA

Quando a infecção aguda pelo HBV ocorre no primeiro trimestre da gestação, o risco de transmissão da infecção ao recém-nascido é pequeno, menor que 10%, porém quando a infecção ocorre no segundo ou terceiro trimestres da gestação, o risco de transmissão se eleva a níveis superiores 60%.

1.3.2 HEPATITE CRÔNICA

Quando a gestação ocorre em paciente portadora de infecção crônica pelo HBV com perfil imunológico HBsAg reagente/HBeAg reagente, ocorre um grave risco para o RN, pois sem a imunoprofilaxia adequada no momento do parto, mais de 90% das crianças irão desenvolver infecção aguda pelo HBV, e poderão progredir para infecção crônica com complicações da doença hepática crônica na idade adulta. Entretanto, com a administração de HBIG e vacinação para hepatite B, o risco de transmissão reduz-se para 5 a 10%. Nas gestantes com perfil imunológico HBsAg reagente/HBeAg não reagente, o risco de transmissão perinatal é de 10-40%, sendo observada progressão para infecção crônica em parcela significativa das crianças sem a imunoprofilaxia adequada.

1.4 ASSISTÊNCIA À GESTANTE PORTADORA DE HBV

A assistência à gestante portadora de hepatite B demanda duas frentes: (1) prevenção da transmissão perinatal da infecção pelo HBV ao RN e (2) tratamento da gestante com hepatite crônica B.

1.4.1 PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL

A imunoprofilaxia combinada de HBIG e vacina previne a transmissão perinatal da hepatite B em mais de 90% dos RN. Entretanto, nas mães portadoras de HBeAg reagente, a imunoprofilaxia neonatal poderá falhar em 10-15% dos casos. Atribui-se essa ocorrência provavelmente decorrente de transmissão intrauterina, imunização ativa do RN incompleta (vacinação) e níveis maternos elevados de replicação do HBV (HBV-DNA quantitativo). A redução da eficácia protetora poderá ocorrer em aproximadamente 70% das gestantes com níveis de HBV-DNA acima de 107 cópias/mL (106 UI/mL).



Em casos de níveis séricos elevados de HBV-DNA ou perfil imunológico HBeAg reagente, somente a imunoprofilaxia passiva-ativa do RN pode não ser suficiente para adequada prevenção da transmissão perinatal, sendo indicado terapia antiviral profilática.

O primeiro estudo publicado sobre a terapêutica com análogos de nucleosídeo durante a gestação com objetivo de reduzir o risco de transmissão perinatal foi realizado apenas com oito gestantes, com níveis de HBV-DNA acima de 107 cópias/mL, submetidas à tratamento com lamivudina no 3º trimestre da gestação, sendo comparadas com controle histórico. Nesse estudo, o medicamento de escolha foi a lamivudina, utilizada na posologia habitual de 150mg/dia, iniciada na 34ª semana da gestação e mantida por 30 a 40 dias após o parto. Todos os RN, tanto no grupo testado quanto do controle histórico receberam imunoprofilaxia com vacina e HBIG.

No grupo tratado com lamivudina, houve redução significativa da taxa de infecção perinatal do HBV quando comparada com esquema de imunoprofilaxia isolada (12% vs 28%), não ocorrendo efeitos adversos na gestante ou no neonato.

Resultados semelhantes foram observados em outro estudo de 115 gestantes, com níveis de HBV-DNA >107 cópias/ml (>10⁶ UI/mL), confirmando os efeitos benéficos da terapêutica com lamivudina, iniciada na 32ª semana da gestação e suspensa após 30 dias do parto. Nesse estudo randomizado, a taxa de transmissão perinatal foi significativamente mais elevada (39%) no grupo de gestantes do grupo placebo em relação às gestantes do grupo com lamivudina (18%).

Os benefícios do tratamento de curta duração com lamivudina e prevenção da transmissão vertical também foram apontados em metanálise, contendo um total de 15 estudos e em último consenso de sociedades científicas.

Gestantes que apresentarem viremia elevada, HBV-DNA superior a 106 UI/ml deverão ser informadas sobre o risco de transmissão perinatal, mesmo com advento de adequada imunoprofilaxia para o RN, e que o uso de análogos no último trimestre da gestação para redução da replicação viral poderá aumentar a eficácia protetora da combinação de vacina e HBIG.

No caso de gestantes que apresentarem o perfil HBsAg reagente/HBeAg não reagente, a determinação dos níveis séricos de HBV-DNA deverá ser realizada em primeira consulta (avaliação inicial) e repetida ao final do segundo trimestre da gestação. A decisão de terapia profilática deverá ser realizada na 28ª semana de gestação.

Pacientes que apresentarem perfil imunológico HBsAg e HBeAg reagentes não necessitam realizar exames para determinação de quantitativo do HBV. Entende-se que, por conta desse perfil, essas gestantes já apresentam níveis elevados de viremia com incremento de risco de transmissão perinatal. A terapia profilática com análogos no último trimestre da gestação já está indicada. Entre os medicamentos atualmente disponíveis para tratamento da infecção pelo HBV, a telbivudina e o tenofovir são considerados drogas de categoria B para a gestação, o que significa que em estudos com animais não foram observados efeitos deletérios ao feto ou à gestante. A lamivudina, adefovir e entecavir são designadas como drogas de categoria C, o que significa que em estudos com animais, com doses muito superiores às utilizadas em humanos, foram observados efeitos teratogênicos e embriotóxicos.

Atualmente, os dados disponíveis sobre terapia antiviral durante a gestação são mais conhecidos com o uso de lamivudina e tenofovir em gestantes que vivem com o HIV. Segundo base de dados de gestantes que vivem com o HIV submetidas à terapia antiretroviral de 1989 até 2011, quando o feto é exposto a



lamivudina ou tenofovir no 2º e 3º trimestre da gestação, não há maior incidência de defeitos congênitos do que os observados na população geral.

A lamivudina é um dos antirretrovirais mais antigos e com o qual se tem mais experiência durante o período gestacional. Devido à frequente prescrição em esquemas antirretrovirais de alta eficácia para o tratamento da infecção pelo HIV. Portanto, também é considerada uma droga segura para uso durante a gravidez.

Embora o tempo de experiência com lamivudina seja significativamente superior do que o tempo de experiência com tenofovir, este medicamento também foi recomendado para utilização em gestantes com viremia elevada, por apresentar elevada barreira genética à resistência antiviral, segurança durante a gestação e excelente eficácia antiviral. O entecavir por sua vez ainda não apresenta dados suficientes que comprovem segurança para uso durante a gestação.

A preocupação sobre o uso de análogos de nucleotídeo/nucleosídeo quanto aos efeitos no desenvolvimento fetal podem ser reduzidos pelo fato de serem utilizados apenas no último trimestre da gestação. Quanto à segurança da medicação para a gestante, há relatos de acidose láctica e esteatose hepática em pacientes que utilizaram esses antivirais, sendo fundamental monitorar enzimas hepáticas durante o tratamento.

O desenvolvimento rápido de resistência documentada com o uso de lamivudina e telbivudina é particularmente relevante em gestantes com níveis elevados de HBV-DNAe por essa razão a lamivudina e telbivudina não são adequadas como drogas de primeira escolha caso a gestante tenha indicação para manter o tratamento antiviral após o parto, e não apenas profilaxia. Se a terapia antiviral for utilizada apenas como profilaxia da transmissão perinatal, deverá ser iniciada na 28ª semana da gestação e poderá ser descontinuada após o parto.

A segurança do aleitamento materno é incerta, pois todos os análogos de nucleotídeos/nucleosídeos estão presentes na secreção. As informações contidas nas bulas de todos os antivirais recomendam a abstenção da amamentação, enquanto em uso de terapia antiviral ou se a amamentação for mantida, descontinuar o uso das drogas.

Embora concentrações de tenofovir já tenham sido observadas no leite materno a sua biodisponibilidade é limitada, expondo os RN à concentração mínima da droga. O medicamento tem sido recomendado para uso em gestantes no último consenso de hepatite B da *European Association for the Study of Liver Disease*.

Considerando as novas evidências apresentadas e o custo-benefício oferecido pelo tratamento, recomenda-se que a profilaxia na gestante portadora de hepatite B crônica com níveis elevados de viremia (HBV-DNA superior a 10^6 UI/mL) seja realizado com:

- Tenofovir 300mg, na posologia de um comprimido ao dia administrado por via oral e suspenso 30 dias após o parto.

A decisão de terapia profilática deverá ser realizada na 28ª semana de gestação.

Reativação viral com exacerbação da doença hepática materna após a descontinuação da terapia antiviral foi descrita, após a suspensão da medicação. Por esta razão, gestantes que utilizaram análogos como profilaxia perinatal, após a suspensão da medicação antiviral deverão ser monitoradas mensalmente nos primeiros seis meses pós-parto com avaliação das enzimas hepáticas.



1.4.2 TRATAMENTO DA GESTANTE COM HEPATITE B

O planejamento familiar deve ser sempre discutido com a mulher em idade fértil antes de iniciar qualquer terapêutica, e particularmente a terapia antiviral para hepatite B. A paciente deverá ser informada sobre o perfil de segurança das drogas que poderão ser utilizadas durante a gestação.

Até o momento, não existe um consenso sobre o tratamento da hepatite B durante a gestação. Se possível, deve-se postergar o início da terapia antiviral, iniciando o tratamento apenas após o parto.

As drogas atualmente utilizadas para o tratamento da hepatite crônica B são: interferon peguilado, lamivudina, entecavir e tenofovir.

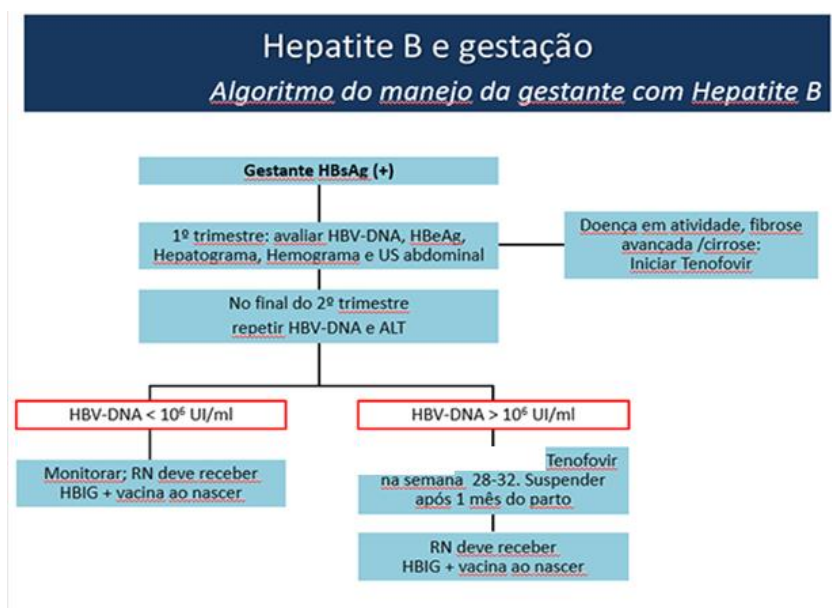
Nas mulheres com infecção crônica pelo HBV com indicação à terapia antiviral (atividade inflamatória moderada à grave e/ou fibrose moderada à grave) e que não estejam planejando engravidar, qualquer uma das drogas de primeira linha (interferon, entecavir ou tenofovir) poderá ser utilizada em conjunto com aconselhamento para práticas contraceptivas. Nas mulheres com infecção crônica pelo HBV em tratamento com interferon, o aconselhamento para prática de contracepção deverá ser dado até o seu término.

Pacientes não-cirróticas com indicação de terapia antiviral e que desejam engravidar, poderão receber um esquema finito de terapia antes da gestação, com interferon e caso haja falha terapêutica ou contraindicação, o tratamento oral com tenofovir deverá ser iniciado e mantido durante toda a gestação.

No caso de gestantes, com infecção crônica pelo HBV e que já estejam em terapia antiviral, a decisão sobre continuar ou suspender a droga durante a gestação deverá ser individualizada, devendo-se levar em consideração a gravidade da doença materna e o potencial risco/benefício para o feto.

As gestantes com fibrose hepática avançada (F3-F4 de Metavir) e que já estejam em terapia, deverão continuar o tratamento com drogas orais (análogos de nucleosídeo/nucleotídeo). O uso de interferon está contraindicado durante a gravidez.

FIGURA 5 – ALGORITMO DE CONDUTA NA GESTANTE COM HBV





1.5 TRANSMISSÃO VERTICAL DO HBV

A transmissão vertical da hepatite B resulta da exposição das membranas mucosas do feto ao sangue ou fluidos corporais maternos infectados pelo HBV, podendo ocorrer antes do nascimento, por via transplacentária (intrauterina) ou no momento do parto (perinatal). Ocasionalmente, a infecção da criança ocorre no período pós-natal pelo contato com adultos infectados pelo HBV, sendo esta forma de transmissão definida como horizontal.

Como já referido a principal forma de transmissão vertical da infecção pelo HBV é a perinatal, sendo a transmissão intrauterina rara. Os fatores de risco relacionados à transmissão intrauterina do HBV são presença HBeAg reagente materno, parto pré-termo laborioso e procedimentos obstétricos com manipulação de placenta.

1.5.1 TRANSMISSÃO ANTES DO PARTO

A transmissão do HBV antes do parto (intraútero) pode ocorrer via oocistos femininos infectados em período embrionário precoce; ou circulação do HBV da mãe para o feto através de células mononucleares do sangue periférico ou por vazamento parcial da placenta no período pré-termo em trabalho de parto pré-termo.

A transmissão intrauterina ocorre em torno de 5 a 10 % dos casos, já tendo sido demonstrada por diversos estudos através da detecção do antígeno em líquido amniótico, placenta, sangue do cordão e da demonstração de marcadores virais em amostras venosas, ao nascimento (The American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 1998).

A avaliação de HBV-DNA em células periféricas mononucleares em amostras sanguíneas dos RN, 24 a 72 horas após o nascimento, demonstrou ser este um período de transmissão do HBV.

As lesões de vasos placentários são os prováveis principais mecanismos de infecção, ocasionando disseminação hematogênica ou transferência intracelular do HBV. As contrações uterinas durante a gravidez podem levar ao rompimento da barreira placentária e, por meio da passagem do sangue materno, causar infecção no feto. A presença de HBsAg em títulos baixos no sangue de cordão pode refletir antigenemia materna e, não necessariamente, indicar infecção, exceto quando seu valor for superior a 20 mUI.

1.5.2 TRANSMISSÃO DO HBV NO PARTO

Acredita-se que a transmissão do HBV no parto seja o modo mais frequente de transmissão vertical. O mecanismo pode incluir microtransfusões de sangue materno durante o trabalho de parto, infecção após ruptura de membrana, contato direto com membranas mucosas com secreções ou sangue infectados no trato genital. Lee et al estudaram 125 neonatos de mães infectadas e detectaram positividade para o HBsAg em 33% das amostras de líquido amniótico, 50% das amostras do sangue de cordão, 71% das amostras de leite materno e 95,6% de amostras de conteúdo gástrico dos RN.

A presença do vírus no conteúdo vaginal da mãe e no aspirado gástrico do RN indica que a ingestão ou inoculação de sangue durante procedimentos como a aspiração, através de lesões em boca, vias aéreas e faringe, permitiriam a infecção pelo HBV. No entanto, os estudos são controversos em relação à via oral como mecanismo de transmissão. (Centers for Disease Control and Prevention, 1977)



A associação linear entre duração de tempo de parto e presença de antígeno no cordão umbilical já foi evidenciada, principalmente, ao ultrapassar nove horas de intervalo. Estudo mais recente não encontrou a mesma correlação entre duração de tempo de parto e presença de antígeno no cordão umbilical.

1.5.3 TRANSMISSÃO HBV NO PÓS PARTO/ALEITAMENTO MATERNO

A transmissão do HBV pelo leite materno vem sendo discutida há muito tempo, a partir da detecção do HBsAg em amostras de leite de mães infectadas. Estudos publicados antes da vacinação universal já demonstravam que o aleitamento materno não era um fator de risco maior para a transmissão do que o uso de leite artificial.

Diversos estudos relevantes têm demonstrado que o leite materno em mães portadoras não representa risco adicional na transmissão, mesmo em crianças que não receberam a imunoprofilaxia (World Health Organization, 1996).

Na Inglaterra, estudo realizado com 126 crianças, demonstrou não haver maior risco entre as crianças que receberam leite materno, mesmo com a presença de HBeAg em 64% das mães. Entretanto, essas conclusões foram baseadas em testes imunológicos. Estudo mais recente encontrou taxa de infecção oculta pelo HBV, detectado por PCR DNA de 10,9% em crianças que tinham completado o esquema vacinal.

Estudo de Mitsuda et al demonstrou falha vacinal em quatro neonatos cujas mães apresentaram HBV presente no colostro, através da utilização de técnica de PCR, sugerindo necessidade de novos estudos sobre aleitamento em mães portadoras do HBV. Ainda não há estudo comparando leite artificial e amamentação natural nesse cenário de exames.

Até o momento, baseada na ausência de evidências que o aleitamento materno de mães infectadas pelo HBV ofereça algum risco adicional na transmissão vertical, comparado ao alto risco quando da exposição ao sangue e secreções maternas, a OMS não contra indica o aleitamento materno, mesmo em não imunizados (World Health Organization, 1996). Dado que essa recomendação é feita para países de diferentes níveis sócios econômicos e de estruturação de serviços, em nosso meio deve ser recomendado que RN que recebem imunoprofilaxia apropriada devem ser amamentados.

1.6 CONDUTA OBSTÉTRICA E PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HBV NO PARTO

1.6.1 VIAS DE PARTO

Dado que a maior frequência de transmissão vertical do HBV ocorre no momento do parto, essa temática se reveste de grande importância.

A cesárea eletiva tem sido tentada antes do trabalho de parto ou da ruptura de membrana. Metanálise publicada em 2008 demonstrou que a cesárea pode ser efetiva na proteção da transmissão vertical comparada ao parto vaginal. Entretanto, a falta de informações sobre os procedimentos de randomização e seleção comprometem os resultados dessa publicação. Não se recomenda especificar o tipo de parto.



1.6.2 CUIDADOS COM O RECÉM-NASCIDO E A IMUNOPROFILAXIA

Recomenda-se:

- Limpar com compressas macias todo sangue e secreções visíveis no RN imediatamente após o nascimento e proceder com banho em água corrente ainda na sala de parto;
- Aspiração gástrica para a remoção de secreção infectada;
- A vacina deve ser aplicada ainda na sala de parto ou o mais tardar, nas primeiras 12 horas após o nascimento;
- Caso a mãe seja HBsAg reagente, independente do status do HBeAg, o neonato deve receber (HBIG) ainda na sala de parto ou dentro das primeiras 12 horas de vida. Não se recomenda postergar até o 7º dia de nascimento, pois a eficácia não pode ser comprovada após 48 horas do nascimento;
- A primeira dose da vacina e a HBIG devem ser administradas concomitantemente em locais de aplicação diferentes e o esquema vacinal segue o calendário básico da criança. A dose de imunoglobulina é de 0,5 mL IM para RN.

Esquema vacinal: 1ª dose HB ao nascer, 2ª, 3ª e 4ª doses em regime de vacina pentavalente aos 2, 4 e 6 meses (DTP+Hib + HB).

Raramente pode ocorrer falha vacinal quando a transmissão ocorre na fase intrauterina ou quando a gestante encontra-se na janela imunológica da infecção pelo HBV. A presença de mutações do HBV e os níveis de viremia materna também podem estar relacionados à diminuição na eficácia da prevenção da transmissão vertical com os esquemas de imunização convencionais. (Academy of Pediatrics, 2012;). A prevenção da transmissão pelo HBV também é eficaz para a hepatite D.

Na ausência de informações sobre o estado imunológico da mãe, recomenda-se administração de vacina de hepatite B e HBIG concomitante dentro dos primeiros sete dias de vida.

1.7 SEGUIMENTO DA CRIANÇA EXPOSTA AO HBV

Crianças que receberam imunoprofilaxia ao nascimento devem realizar pesquisa de marcadores imunológicos de hepatite B (HBsAg e anti-HBs) entre nove e 18 meses de idade após a última dose da vacina de hepatite B.

Não se recomenda pesquisa imunológica com anti-HBc no RN, pois esse marcador atravessa a barreira placentária.

Crianças vacinadas contra hepatite B e com níveis de anti-HBs >10 mUI/mL estão imunizadas. Se os títulos de anti-HBs estiverem <10 mUI/mL, recomenda-se nova vacinação em três doses e repetir anti-HBs um a dois meses após a última dose da vacina. Caso continuem negativos, não deverão ser revacinados, pois provavelmente não responderão.

As crianças vacinadas contra a hepatite B e que apresentam HBsAg reagente são consideradas falha de imunização, e portadoras de infecção pelo HBV, devendo ser encaminhadas a um centro de referência em hepatites virais.



2 HEPATITE VIRAL C

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus RNA da família *Flaviridae*, que é caracterizado por uma grande heterogeneidade genética, incluindo pelo menos seis genótipos e vários subtipos. Essa característica do vírus dificulta o desenvolvimento de uma vacina contra a infecção pelo HCV.

A infecção pelo HCV ocorre pela via percutânea, através da exposição ao sangue, via sexual e transmissão vertical. Após a inclusão do teste de triagem anti-HCV em doadores de sangue em 1993 pela portaria 1.376 do Ministério da Saúde e atualizada pela RDC 343 no ano de 2002, houve uma significativa redução da transmissão desse vírus por meio de transfusão de sangue.

A infecção pelo HCV não contraindica a gestação. Não há evidências de piora da doença hepática no decorrer da gestação. Há relatos de melhora bioquímica.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C aguda e crônica são teratogênicos (Interferon Convencional, Interferon Peguilado, Ribavirina, Boceprevir) ou não possuem dados que comprovem segurança na gestação (Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir e Daclatasvir).

Se diagnosticada gestação durante o tratamento da hepatite C, este deverá ser suspenso. Recomenda-se que pacientes em tratamento de hepatite C sejam submetidas à testes de gravidez com periodicidade e que utilizem contracepção de barreira. Após o tratamento, deve-se evitar gestação pelo próximos seis meses.

A principal fonte de infecção de HCV em crianças é por transmissão vertical, sendo rara a via intrauterina. As taxas de transmissão vertical são de 1 a 19,4% (European Paediatrics Hepatitis Network 2005; a depender de fatores geográficos, gravidade da doença e altos títulos de HCV-RNA, comorbidades como a coinfeção com o HIV ou presença de monócitos infectados pelo HCV em sangue periférico.

Não se recomenda a pesquisa de anti-HCV de rotina no pré-natal devido baixos índices de detecção do agravo em gestantes e ainda não existe imunoprofilaxia ou intervenção medicamentosa que possam prevenir a transmissão vertical da hepatite C.

Deve-se realizar a sorologia em gestantes com fator de risco como: infecção pelo HIV, ausência de infecção pelo HIV e uso de drogas ilícitas, antecedentes de transfusão ou transplante antes de 1993, mulheres submetidas à hemodiálise, aquelas com elevação de aminotransferases sem outra causa clínica evidente e profissionais de saúde com história de acidente com material biológico.

Não há evidências científicas que recomendem uma via de parto preferencial com o propósito de prevenir a transmissão vertical. Recomenda-se evitar procedimentos invasivos, parto laborioso e tempo de ruptura de membranas maior que 6 horas para minimizar a possibilidade de transmissão vertical.

2.1 SEGUIMENTO DE CRIANÇAS FILHAS DE MÃES HCV REAGENTES

Os anticorpos IgG maternos podem atravessar passivamente a barreira placentária e serem detectados na criança até os 15 meses de idade, sem necessariamente indicar infecção. Quando reagentes após 15 meses idade, os anticorpos são produzidos pela própria criança, indicando exposição. Não existem testes disponíveis para detecção de IgM. A pesquisa do HCV-RNA negativa em duas ocasiões afasta infecção pelo HCV.



A detecção de HCV-RNA é necessária para o diagnóstico da infecção viral na transmissão vertical. Esse teste deverá ser realizado em duas ocasiões no primeiro ano de vida, a partir de três meses de idade, com intervalo de 6-12 meses, durante o primeiro ano de vida nas crianças nascidas de mães com VHC. Dois resultados negativos afastam a infecção pelo vírus da hepatite C em crianças.

Recomenda-se testar para anticorpos anti-HCV após os 18 meses de idade.

O clearance viral espontâneo em crianças infectadas pelo HCV varia de 25 a 40% conforme genótipo. Em geral, crianças infectadas pelo genótipo 3 possuem maiores chances de clarear o vírus do que crianças infectadas pelo genótipo 1 até os cinco anos de idade.

2.2 REFERÊNCIAS

Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *Journal of hepatology*. 2003;39 Suppl 1:S64-9. PubMed PMID: 14708680. Epub 2004/01/08. eng.

Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007 May 7;13(17):2436-41. PubMed PMID: 17552026. Pubmed Central PMCID: PMC4146761. Epub 2007/06/07. eng.

Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2013. : Wilmington NC: Registry Coordinating Center; 2014 [15 de abril de 2015]. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *Journal of viral hepatitis*. 2008 Jan;15(1):37-41. PubMed PMID: 18088243. Epub 2007/12/20. eng.

Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *The Journal of infectious diseases*. 1983 Feb;147(2):185-90. PubMed PMID: 6827135. Epub 1983/02/01. eng.

Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*. 1975 Oct 18;2(7938):740-1. PubMed PMID: 52772. Epub 1975/10/18. eng.

Ceci O, Margiotta M, Mareello F, Francavilla R, Lerardi E, Loizzi P, et al. High rate of spontaneous viral clearance in a cohort of vertically infected hepatitis C virus infants: what lies behind? *Journal of hepatology*. 2001 Nov;35(5):687-8. PubMed PMID: 11690723. Epub 2001/11/03. eng.

del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine*. 1997 Oct;15(15):1624-30. PubMed PMID: 9364693. Epub 1997/11/19. eng.

Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, Kolasa M. National, state, and selected local area vaccination coverage among children aged 19-35 months - United States, 2013. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2014 Aug 29;63(34):741-8. PubMed PMID: 25166924. Epub 2014/08/29. eng.

Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clinics in liver disease*. 2007 Nov;11(4):945-63, x. PubMed PMID: 17981236. Epub 2007/11/06. eng.

Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2011 Oct 14;17(38):4321-33. PubMed PMID: 22090789. Pubmed Central PMCID: PMC3214708. Epub 2011/11/18. eng.



Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstetrics and Gynecology*. 2002 Jun;99(6):1049-52. PubMed PMID: 12052598. Epub 2002/06/08. eng.

Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *Journal of medical virology*. 2009 May;81(5):836-43. PubMed PMID: 19319981. Epub 2009/03/26. eng.

Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008 Dec;6(12):1315-41; quiz 286. PubMed PMID: 18845489. Epub 2008/10/11. eng.

Kumar A. Hepatitis B virus infection and pregnancy: a practical approach. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2012 Apr;31(2):43-54. PubMed PMID: 22528342. Epub 2012/04/25. eng. Lee AK, Ip HM, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. *The Journal of infectious diseases*. 1978 Nov;138(5):668-71. PubMed PMID: 712120. Epub 1978/11/01. eng.

Lazizi Y, Badur S, Perk Y, Ilter O, Pillot J. Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in newborns related with an in utero passage of hepatitis B virus DNA. *Vaccine*. 1997 Jul;15(10):1095-100. PubMed PMID: 9269052. Epub 1997/07/01. eng.

Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, et al. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *The Journal of pediatrics*. 1987 Dec;111(6 Pt 1):877-81. PubMed PMID: 3681555. Epub 1987/12/01. eng.

Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2005 Dec 23;54(RR-16):1-31. PubMed PMID: 16371945. Epub 2005/12/24. eng.

Mitsuda T, Yokota S, Mori T, Ibe M, Ookawa N, Shimizu H, et al. Demonstration of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus by means of polymerase chain reaction. *Lancet*. 1989 Oct 14;2(8668):886-8. PubMed PMID: 2571814. Epub 1989/10/14. eng.

Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010 Oct 28;16(40):5042-6. PubMed PMID: 20976840. Pubmed Central PMCID: PMC2965280. Epub 2010/10/27. eng.

Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Vimolkeij L, Yano M. Is there evidence for intrauterine HBV infection in newborns of hepatitis B carrier mothers? *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 1997 Jun;28(2):365-9. PubMed PMID: 9444022. Epub 1997/06/01. eng.

Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 1991 Apr 19;40(RR-4):1-17. PubMed PMID: 1850496. Epub 1991/04/19. eng.



Schweitzer IL. Vertical transmission of the hepatitis B surface antigen. The American journal of the medical sciences. 1975 Sep-Oct;270(2):287-91. PubMed PMID: 1235469. Epub 1975/09/01. eng.

Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, et al. Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. Canadian journal of gastroenterology / Journal canadien de gastroenterologie. 2007 Jun;21 Suppl C:5C-24C. PubMed PMID: 17568823. Pubmed Central PMCID: PMC2794455. Epub 2007/09/28. eng.

Smego RA, Jr., Halsey NA. The case for routine hepatitis B immunization in infancy for populations at increased risk. The Pediatric infectious disease journal. 1987 Jan;6(1):11-9. PubMed PMID: 2950374. Epub 1987/01/01. eng.

Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. Scandinavian journal of infectious diseases. 2003;35(11-12):814-9. PubMed PMID: 14723355. Epub 2004/01/16. eng.

Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. The New England journal of medicine. 1975 Apr 10;292(15):771-4. PubMed PMID: 1113797. Epub 1975/04/10. eng.

Teo E, Lok A. Epidemiology, transmission and prevention of hepatitis B virus infection 2012 [15 de abril de 2015]. Available from: <http://www.uptodate.com>.

Tse K, Siu SL, Yip KT, Chan SM, Que TL, Lui WY, et al. Immuno-prophylaxis of babies borne to hepatitis B carrier mothers. Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine. 2006 Oct;12(5):368-74. PubMed PMID: 17028357. Epub 2006/10/10. eng.

US Department of Health. The Antiretroviral Pregnancy Registry [15 de abril de 2015]. Available from: <http://www.apregistry.com/>.

van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. Journal of viral hepatitis. 2003 Jul;10(4):294-7. PubMed PMID: 12823596. Epub 2003/06/26. eng.

Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. The Medical journal of Australia. 2009 May 4;190(9):489-92. PubMed PMID: 19413519. Epub 2009/05/06. eng.

Wong VC, Lee AK, Ip HM. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. British journal of obstetrics and gynaecology. 1980 Nov;87(11):958-65. PubMed PMID: 7437368. Epub 1980/11/01. eng.

Woo D, Cummins M, Davies PA, Harvey DR, Hurley R, Waterson AP. Vertical transmission of hepatitis B surface antigen in carrier mothers in two west London hospitals. Archives of disease in childhood. 1979 Sep;54(9):670-5. PubMed PMID: 518104. Pubmed Central PMCID: PMC1545832. Epub 1979/09/01. eng.

Xu D, Yan Y, Xu J. [A molecular epidemiologic study on the mechanism of intrauterine transmission of hepatitis B virus]. Zhonghua liu xing bing xue za zhi / Zhonghua liuxingbingxue zazhi. 1998 Jun;19(3):131-3. PubMed PMID: 10322726. Epub 1999/05/14. chi.

Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. Journal of medical virology. 2002 May;67(1):20-6. PubMed PMID: 11920813. Epub 2002/03/29. eng.



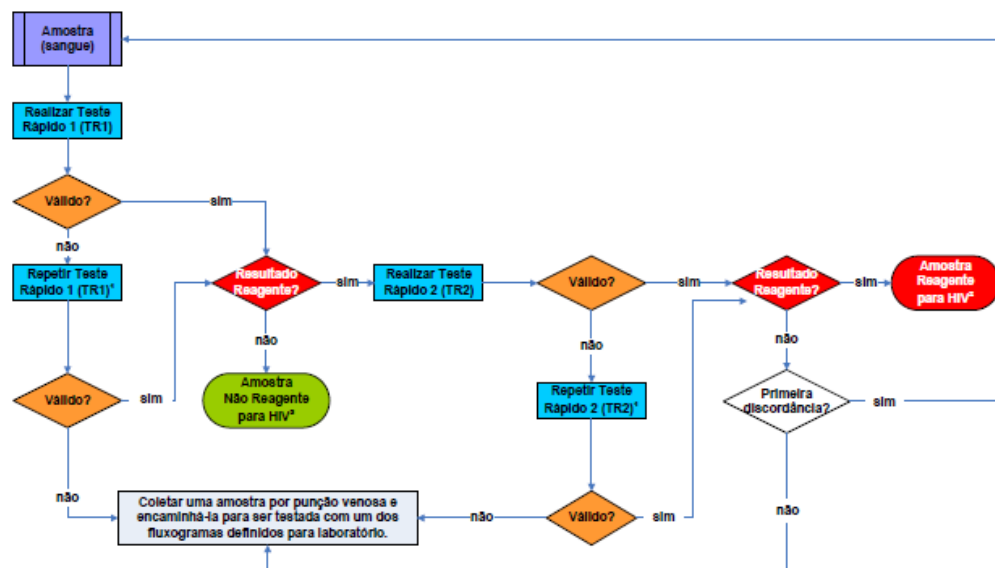
Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virology journal*. 2008;5:100. PubMed PMID: 18755018. Pubmed Central PMCID: PMC2535601. Epub 2008/08/30. eng.



ANEXOS

ANEXO I – FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO DE HIV UTILIZANDO TESTES RÁPIDOS

Figura 15 - Fluxograma 1: Dois testes rápidos de fabricantes diferentes (TR1 e TR2) são usados sequencialmente



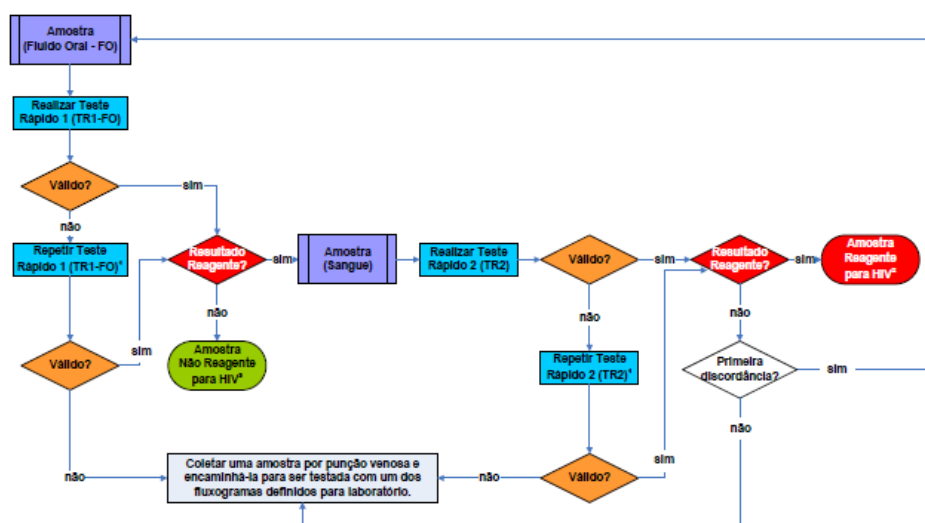
* Utilizar um conjunto diagnóstico do mesmo fabricante, preferencialmente de lote de fabricação diferente.

* Encaminhar o paciente para realizar o teste de Quantificação de Carga Viral (RNA HIV-1).

* Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra.

Legenda: Processo definido. Processo. Exige uma tomada de decisão. Finalizador.

Figura 16 - Fluxograma 2: TR1-FO e TR2 de fabricantes diferentes



* Utilizar um conjunto diagnóstico do mesmo fabricante, preferencialmente de lote de fabricação diferente.

* Encaminhar o paciente para realizar o teste de Quantificação de Carga Viral (RNA HIV-1).

* Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra.

Legenda: Processo definido. Processo. Exige uma tomada de decisão. Finalizador.