



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Ana Teresa Bernardo Silva

Terapêutica antiretroviral na gravidez:  
potenciais efeitos adversos para a criança

Abril, 2010

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Teresa Bernardo Silva  
Terapêutica antiretroviral na gravidez:  
potenciais efeitos adversos para a criança

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Doenças Infecciosas**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:**

**Dr. Carlos Lima Alves**

**Revista científica de referência:**

**Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas**

Abril, 2010

**FMUP**

Nome: ANA TERESA BERNARDO SILVA

Endereço electrónico: ana\_teresasilva@hotmail.com Telefone ou Telemóvel: 917013132

Número do Bilhete de Identidade: 13012986

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

TERAPÊUTICA ANTIRETROVÍRICA NA GRAVIDEZ: POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS  
PARA A CRIANÇA

Nome completo do Orientador:

DR. CARLOS LIMA ALVES

Nome completo do Co-Orientador:

\_\_\_\_\_

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

DOENÇAS INFECCIOSAS

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12/04/2010

Assinatura: Ana Teresa Bernardo Silva

Eu, ANA TERESA BERNARDO SILVA, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801192 aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 12/04/2010

Assinatura: Ana Teresa Bernardo Silva

**Título:** Terapêutica antiretroviral na gravidez: potenciais efeitos adversos para a criança.

**Autor:** Ana Teresa Bernardo Silva

**Instituição:**

Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de São João

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

**Contacto Autor:**

Ana Teresa Bernardo Silva

*Telefone:* 917013132

*E-mail:* ana\_teresasilva@hotmail.com

m04192@med.up.pt

Ao meu Orientador Dr. Carlos Lima Alves  
pelo incentivo e dedicação no auxílio  
à realização e discussão do tema da Monografia

Ao colega Luís Nogueira da Silva  
pela simpatia e preciosas correcções

## Resumo

**Introdução:** A utilização da terapêutica antiretroviral na gravidez reduziu a transmissão vertical da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) de cerca de 25% para menos de 2%. Contudo, são fármacos cujo perfil de segurança na gravidez não está completamente definido. Alguns estudos animais levantaram a possibilidade de toxicidade após exposição a esta terapêutica num período sensível do desenvolvimento fetal.

**Objectivos:** Avaliar os efeitos adversos da terapêutica antiretroviral na criança exposta durante a gravidez, particularmente teratogenicidade, carcinogenicidade e toxicidade mitocondrial.

**Métodos:** Pesquisa na PubMed de artigos publicados entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 2009 relativos à toxicidade da terapêutica antiretroviral em crianças expostas *in utero*.

**Resultados:** De um total de 207 artigos inicialmente obtidos, 39 diziam respeito aos efeitos adversos em análise. Verificou-se grande heterogeneidade de metodologias de estudo, conduzindo assim a resultados inconsistentes. Globalmente, estes estudos não revelaram risco aumentado de eventos adversos relacionado com a exposição antiretroviral.

**Conclusões:** A acentuada redução da transmissão vertical do VIH com o uso de fármacos antiretrovirais ultrapassa os eventuais riscos de efeitos adversos para a criança. Contudo, é fundamental o acompanhamento clínico a longo prazo das crianças expostas, já que estes efeitos se podem manifestar tardiamente.

**Palavras-Chave:** *terapêutica antiretroviral, exposição in utero, efeitos adversos.*

## *Abstract*

***Introduction:*** The use of antiretroviral therapy during pregnancy has led to a reduction in the mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV) from 25% to less than 2%. However, the drugs' security profile in pregnancy is not completely established. Studies in animals have raised concerns regarding the potential toxicity of this therapy in a vulnerable period of fetal development.

***Objective:*** To evaluate the adverse effects of antiretroviral therapy on children exposed during pregnancy, especially teratogenesis, carcinogenesis and mitochondrial toxicity.

***Methods:*** PubMed research of articles published between January 1994 and December 2009 about antiretroviral toxicity after in utero exposure.

***Results:*** Two hundred and seven articles first obtained, 39 of which addressed the adverse effects in analysis. A great heterogeneity of methodology was observed and the results are inconsistent. Globally, the studies don't reveal a greater risk of adverse events related to this therapy.

***Conclusions:*** The significant reduction in vertical transmission of HIV with the antiretroviral therapy outweighs the possible risk of adverse events to children. However, the long term follow-up of these children is necessary since these effects may occur later in childhood.

***Key words:*** antiretroviral therapy, in utero exposure, adverse effects.

# Índice

Lista de Abreviaturas .....	1
Introdução .....	2
Métodos .....	4
Efeitos adversos associados à exposição antiretroviral <i>in utero</i> .....	5
Efeitos Teratogénicos .....	5
Efeitos Carcinogénicos .....	8
Efeitos associados a Toxicidade Mitocondrial .....	11
Conclusão .....	15
Bibliografia .....	17
Anexos .....	24

## Lista de Abreviaturas:

**3TC:** lamivudina

**ABC:** abacavir

**APR:** *Antiretroviral Pregnancy Registry*

**ARV:** antiretrovífico/a

**AZT:** zidovudina

**ddI:** didanosina

**DNAmt:** DNA mitocondrial

**ECS:** *European Collaborative Study*

**EFV:** efavirenz

**EPF:** *Enquête Périnatale Française*

**HAART:** terapêutica antiretrovífica altamente eficaz

**IP:** inibidores da protease

**MC:** malformações congénitas

**ITRN:** inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos

**ITRNN:** inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos

**NVP:** nevirapina

**PACTG:** *Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol*

**TARV:** terapêutica antiretrovífica

**WITS:** *Women and Infants Transmission Study*

## Introdução

A Organização das Nações Unidas (ONU) estima que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) afecte hoje 33 milhões de pessoas, das quais cerca de 16 milhões são mulheres e 2 milhões crianças. A cada dia são infectadas cerca de 1700 crianças, com aproximadamente 400.000 novos casos durante o ano de 2008<sup>1</sup>.

Em Portugal a incidência cumulativa da infecção VIH entre 1983 e 2008 atingiu cerca de 35.000 casos, 320 dos quais diagnosticados em crianças até aos 12 anos de idade, o que representa 0,9% do total de casos em igual período<sup>2</sup>. O último relatório da ONU para Portugal refere ainda uma taxa de 0,3% de grávidas infectadas em 2005, com a ocorrência de 83 casos de transmissão vertical no ano de 2004, mais 20 em relação ao ano anterior<sup>3</sup>.

A transmissão vertical do vírus, que pode ocorrer *in utero*, no peri-parto ou no período pós-natal através do aleitamento materno, constitui a principal forma de contágio na população infantil, pelo que esta é uma área de intervenção prioritária em termos de saúde pública<sup>4-7</sup>. Na ausência de qualquer intervenção o risco de transmissão é de 15-30% em populações sem aleitamento materno<sup>4,5</sup>.

A primeira grande conquista no âmbito da prevenção da transmissão vertical do VIH surgiu em 1994 com o ensaio do Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) 076, cujos resultados demonstraram que a profilaxia com zidovudina (AZT) reduzia o risco de transmissão em cerca de 70% (de 25,5% para 8,3% no grupo exposto). Este protocolo consistiu na administração oral da AZT entre as 14 e 34 semanas de gravidez, durante o parto por infusão endovenosa e nas primeiras 6 semanas de vida ao recém-nascido por via oral<sup>6</sup>.

A eficácia da quimioprofilaxia com AZT neste contexto não está completamente esclarecida mas deve-se em parte à diminuição da carga vírica materna, reduzindo assim a exposição do feto *in utero* ou durante o parto ao vírus<sup>5,8,9</sup>, podendo outros factores estar envolvidos. A AZT apresenta também uma boa passagem transplacentária, da qual resulta um importante efeito profilático no recém-nascido<sup>5,9,10</sup>. Assim, mesmo que a grávida infectada não preencha critérios clínicos, imunológicos ou virológicos para iniciar terapêutica antiretroviral (TARV), está indicada a quimioprofilaxia para prevenção da transmissão vertical do VIH<sup>5,8,9</sup>.

A AZT é o fármaco mais estudado em relação à segurança da sua utilização na gravidez e eficácia na redução da transmissão vertical do VIH<sup>5,8,11,12</sup>, pelo que é frequentemente incluído no regime terapêutico das grávidas infectadas<sup>4,5,8,9</sup>. Outros fármacos têm-se revelado igualmente seguros e eficazes neste contexto, quer em monoterapia quer em regimes

combinados, como a lamivudina (3TC) e abacavir (ABC) entre os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs), a nevirapina (NVP) da classe dos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTRs) e saquinavir (SQV) e lopinavir (LPV) entre os inibidores da protease (IP)<sup>5</sup>. Ao contrário das restantes classes, os IP apresentam uma passagem transplacentária mínima<sup>5,9,10</sup>.

A TARV com associação de vários fármacos permite reduzir o risco de transmissão para valores inferiores a 2%<sup>4,9,10,12</sup>. A terapia antiretroviral de alta eficácia (HAART) envolve uma combinação de pelo menos 3 fármacos, sendo desejável que pertençam a duas classes diferentes, e é consideravelmente mais eficaz no tratamento de adultos com infecção pelo VIH, pelo que uma proporção substancial de mulheres infectadas já se encontra sob HAART quando engravidam<sup>7,10</sup>.

A TARV na gravidez, associada a intervenções como a cesariana electiva e a privação do aleitamento materno<sup>5,7</sup>, tem sido amplamente utilizada na prevenção da transmissão vertical do VIH na maioria dos países da Europa Ocidental e América do Norte<sup>4,5</sup>, onde actualmente se regista uma percentagem de infecção VIH em RN próxima de zero<sup>1</sup>. Trata-se, contudo, de um procedimento dispendioso e complexo para os países em desenvolvimento, onde se registam as mais altas prevalências de infecção VIH. Neste sentido, têm sido estudados regimes mais simples e de duração mais curta, que se têm revelado prometedores, como a administração de NVP em dose única durante o parto ou associada a AZT oral neonatal durante 7 dias<sup>5,9,10,12,13</sup>.

Embora o benefício da TARV na gravidez seja incontestável, existem reservas em relação à potencial toxicidade que a exposição a fármacos ARV *in utero* pode ter para a criança<sup>4,7,10,13,14</sup>. O potencial risco envolvido depende da altura em que é administrado o fármaco, duração da exposição, quantidade e tipo de fármacos envolvidos<sup>5,9,10,12</sup>. A informação relativa a estudos de segurança realizados em humanos é limitada, pelo que grande parte dos dados provém de estudos animais<sup>7,15</sup>.

Alguns efeitos adversos da TARV encontram-se já estabelecidos, como a toxicidade hematológica induzida pela AZT (anemia e neutropenia), que na maioria das vezes é ligeira e transitória, com normalização dos valores hematológicos após suspensão do fármaco<sup>16-19</sup>. Contudo, outros efeitos desta terapia ainda se encontram em estudo, nomeadamente teratogénicos, carcinogénicos e mitocondriais<sup>5,8,10,14</sup>.

Efectivamente, um dos primeiros aspectos a ter em conta perante a necessidade de administrar um fármaco a uma mulher grávida prende-se com a sua potencial

teratogenicidade, sobretudo quando a exposição *in utero* ocorre durante o período particularmente sensível da organogénese<sup>7,20</sup>.

O potencial carcinogénico dos fármacos ARV tem sido sugerido em estudos animais<sup>5,9,21,22</sup> e vários estudos subsequentes em humanos têm procurado avaliar se a exposição perinatal aos mesmos está associada a um risco aumentado de neoplasias a médio ou a longo prazo<sup>23-25</sup>.

A toxicidade mitocondrial induzida pelos INTRs encontra-se descrita nos adultos submetidos a este tratamento<sup>9</sup> e tem sido amplamente estudada nas crianças expostas durante a gravidez e/ou período neonatal. A inibição da polimerase gama do DNA mitocondrial (DNAMt) pelos INTRs estará relacionada com a indução de disfunção mitocondrial<sup>26</sup>.

O crescente número de grávidas infectadas pelo VIH e, neste sentido, o uso cada vez mais difundido da TARV durante a gestação levou a que se questionassem e estudassem os efeitos que essa terapia pode ter sobre a criança. Nesta revisão optou-se por abordar apenas os efeitos relativos às crianças expostas ao VIH, mas não infectadas, a fim de evitar factores confundidores inerentes à própria infecção VIH, que por si só, pode eventualmente ser responsável por muitos destes quadros ou outros similares. Pretende-se, assim, ponderar se os efeitos adversos desta intervenção terapêutica sobre as crianças poderão eventualmente pôr em causa os seus comprovados benefícios na diminuição da transmissão vertical do VIH.

O presente trabalho pretende portanto resumir a evidência científica actualmente disponível a este respeito e salientar questões que permanecem por esclarecer e que poderão ser alvo de estudos futuros.

## Métodos

Para avaliar a evidência científica disponível em relação aos riscos que a exposição à TARV durante a gravidez pode implicar para o feto ou criança foi efectuada uma pesquisa electrónica na base de dados MEDLINE via PubMed, com restrição a artigos de língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre 1 de Janeiro 1994 e 31 de Dezembro de 2009. Utilizaram-se as palavras-chave: *antiretroviral therapy, pregnancy, in utero exposure, adverse events, HIV-uninfected children, congenital abnormalities, cancer, mitochondrial disorders*, em três combinações distintas, aumentando desta forma a capacidade de abranger o máximo de citações relacionadas com o objectivo da revisão. Foram, assim, obtidos 207 artigos.

A selecção das citações relevantes foi conduzida em várias etapas, de acordo com os objectivos da pesquisa, nomeadamente a inclusão de estudos relativos apenas a crianças expostas ao VIH, mas não infectadas, abrangendo os efeitos adversos que possam resultar da exposição *in utero* à TARV, em especial a sua teratogenicidade, carcinogenicidade e toxicidade mitocondrial. Na primeira etapa da selecção da literatura relevante, que consistiu na leitura do título e do resumo, foram identificados os artigos potencialmente relevantes e excluídos 120, entre os quais 70 revisões; numa segunda fase, procedeu-se à obtenção e leitura dos textos completos dos restantes artigos, tendo-se excluído mais 36. Num terceiro tempo, foram excluídos 27 artigos cujo texto integral não foi possível obter. Na selecção final, foram revistas as listas de referências dos artigos relevantes, e incluídos mais 15 artigos para análise. No total, 39 artigos foram analisados nesta revisão (ver figura 1 em anexo).

Foram também utilizadas as orientações de tratamento da mulher grávida infectada pelo VIH elaboradas pela ONU, bem como as que se encontram preconizadas na Europa (European AIDS Clinical Society – EACS), EUA (Perinatal HIV Guidelines Working Group), Reino Unido (British HIV Association Guidelines - BHIVA) e Portugal (Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA).

## Efeitos adversos associados à exposição antiretroviral *in utero*

### Efeitos Teratogénicos

O mecanismo pelo qual os fármacos ARV podem eventualmente exercer efeitos teratogénicos não se encontra esclarecido, embora possa estar relacionado com a incorporação do agente no DNA fetal, dependendo assim da passagem transplacentária do mesmo em períodos de intensa diferenciação celular, como a organogénese.

Para estabelecer a teratogenicidade de um fármaco específico é necessário comprovar que a frequência de malformações congénitas (MC) entre as crianças expostas a esse fármaco é superior à sua frequência na população geral<sup>27,28</sup>. Assim, os resultados dos vários estudos são, sempre que possível, comparados com os valores populacionais de projectos de vigilância epidemiológica de MC, como o Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)<sup>29</sup> nos EUA ou o European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) na Europa<sup>30</sup>.

A Food and Drug Administration norte-americana (FDA) classificou a potencial toxicidade dos fármacos na gravidez nas categorias A-D (Tabela 1 em anexo). Muitos dos fármacos antiretrovíricos ainda não foram suficientemente investigados para que se possa inferir acerca da sua possível teratogenicidade, mas actualmente a maioria encontra-se classificada nas categorias B e C<sup>9,10,12,13</sup>.

O efavirenz (EFV), anteriormente classificado na categoria C, tem sido associado a defeitos graves do tubo neural em ensaios animais com exposição *in utero* a TARV. Embora estes estudos nem sempre sejam preditivos do risco humano, existem relatos clínicos retrospectivos de malformações desse tipo em crianças expostas ao EFV no primeiro trimestre de gestação<sup>10,31</sup>, o que justificou a sua reclassificação na categoria D de toxicidade da FDA<sup>32</sup>. Por este motivo, as recomendações terapêuticas actuais sugerem que o EFV seja evitado no primeiro trimestre de gravidez<sup>4,5,8,9,33</sup>. Nos casos em que a gravidez é apenas detectada depois deste período, o EFV pode ser continuado. A suspensão temporária do EFV não é recomendada, atendendo à sua prolongada semivida<sup>5,8</sup>.

A AZT esteve associada a efeitos teratogénicos em ensaios animais com doses 300 vezes superiores às indicadas em humanos<sup>9</sup>. Foi também demonstrada a sua incorporação no DNA da placenta e dos linfócitos fetais<sup>34</sup>, pelo que actualmente se encontra na categoria C. A análise inicial das crianças do estudo PACTG 076 expostas a AZT durante a gravidez e período neonatal não revelou incidência aumentada de MC<sup>35</sup>.

O Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) é um projecto epidemiológico internacional que recolhe dados observacionais em relação à exposição ARV durante a gravidez com o objectivo de avaliar a potencial teratogenicidade destes fármacos. Os seus dados são fornecidos de forma voluntária e confidencial pelos profissionais de saúde, que devem recrutar as grávidas o mais cedo possível na gestação a fim de assegurar que os casos possam ser considerados prospectivos, maximizando a validade dos dados. O APR também recolhe informação de estudos retrospectivos, ensaios clínicos e procura reunir a literatura disponível através de uma pesquisa sistemática anual na Medline.

O último relatório compreende as exposições reportadas entre 1 Janeiro de 1989 e 31 de Julho de 2009, segundo o qual a prevalência de MC entre 10803 exposições é de 2,7/100 nados-vivos. Tendo em conta apenas as exposições no 1º trimestre da gestação, a prevalência é de 2,8/100 nados-vivos<sup>31</sup>. Este valor não é significativamente diferente do observado pelo MACDP, no qual a prevalência geral de defeitos *major* nas crianças nascidas entre 1978 e 2005 situou-se entre 2,8 e 3,0/100 nados-vivos<sup>29,31</sup>. São necessárias pelo menos 200 exposições para detectar um aumento para o dobro no risco global de MC, número alcançado

pelo APR para exposições no 1º trimestre aos seguintes fármacos: AZT, 3TC, ABC, atazanavir, EFV, didanosina (ddI), emtricitabina, indinavir, lopinavir, nelfinavir, NVP, ritonavir, estavudina e tenofovir. Apenas foi detectado aumento do risco de MC até à data para a ddI (5,8%). Contudo, uma análise dos defeitos observados não revelou qualquer padrão particular de MC<sup>31</sup>.

A mais recente publicação do European Collaborative Study (ECS), estudo de coorte prospectivo de grávidas infectadas pelo VIH seguidas em 9 países europeus, revela uma prevalência de MC entre 900 crianças expostas *in utero* a TARV de 1,6%, similar à das crianças não expostas (1,4%). Registaram-se sobretudo defeitos cardiocirculatórios, renais e gastrointestinais<sup>36</sup>.

O National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC) registou os casos de MC em crianças expostas a ARV *in utero*, nascidas entre 1990 e 2007 de mulheres infectadas pelo VIH no Reino Unido e Irlanda. A publicação destes dados em 2009 revelou uma taxa global de MC de 2,8%, passando a 2,1% após exclusão das anomalias *minor*. Estes resultados são consistentes com as estimativas do EUROCAT para as MC *major* na Inglaterra (2-3%) e na Europa (2,2%). O ajuste dos resultados para potenciais factores confundidores, como etnia, idade, consumo de drogas endovenosas e estado clínico da infecção VIH maternos, não revelou associação significativa a MC. Não existiram diferenças significativas em relação à prevalência de MC estratificada por trimestre de exposição ou classe de TARV. As MC mais frequentemente observadas neste caso foram as musculoesqueléticas<sup>37</sup>.

O primeiro estudo realizado em Espanha acerca das MC neste tipo de coortes foi publicado em 2009 e teve como base os dados da Fundação para a Investigação e Prevenção da SIDA em Espanha (FIPSE), iniciada em 2000 com o objectivo de seguir prospectivamente as grávidas infectadas pelo VIH e os seus filhos até aos 3 anos de idade. Foi registada uma prevalência de MC de 8,4%, valor superior ao observado nas coortes europeias e americanas descritas anteriormente, que os autores justificam com as diferenças entre os sistemas de vigilância utilizados. Efectivamente, os sistemas de vigilância activos, como o da coorte FIPSE, que procuram realizar avaliações dirigidas, nomeadamente ecografias seriadas no período pré-natal e neonatal, apresentam de um modo geral valores superiores de MC em relação aos sistemas de vigilância passivos, em que apenas se registam os defeitos congénitos detectados ao nascimento, como no European Collaborative Study ou APR. Assim se compreende que este estudo activo tenha permitido identificar MC que de outra forma não seriam diagnosticadas, como alterações vasculares hepáticas, comunicações interauriculares e interventriculares ou alterações da morfologia ureteral. As MC mais frequentes foram as

genitourinárias. Factores como a etnia e idade maternas, consumo de tabaco, diabetes pré-gestacional ou gestacional não influenciaram a taxa de MC, ao contrário do consumo de drogas ilícitas e a anemia materna no 3º trimestre, que influenciaram positivamente a taxa de MC<sup>34</sup>.

Nos EUA, o Women and Infants Transmission Study (WITS), estudo prospectivo de grávidas infectadas pelo VIH e filhos destas, a razão de defeitos após exposição ARV durante a gravidez (3,56/100 nados-vivos) é similar à reportada pelo projecto MACDP na sua última actualização. Neste estudo importa destacar a associação entre a exposição a AZT no 1º trimestre e o desenvolvimento de hipospádias, que foi aliás a MC congénita mais frequente do estudo. Os autores não sobrevalorizam esse achado, afirmando que o mesmo pode resultar do facto dos números das exposições serem insuficientes. Este resultado requer assim confirmação e os autores propõem outras explicações plausíveis para a sua ocorrência<sup>20</sup>.

De um modo geral, podemos dizer que os estudos observacionais de larga escala não detectaram, para já, um aumento global na prevalência de MC associadas à exposição antiretroviral<sup>31,34-37</sup>.

Algumas limitações destacadas pelos vários autores são as inerentes aos estudos observacionais, ou seja, o número insuficiente de exposições para que se possa inferir acerca do aumento do risco de MC, a ausência de ajuste para possíveis factores confundidores, nomeadamente hábitos tabágicos maternos, infecções concomitantes à do VIH, medicação durante a gravidez para além da ARV. Para além disto, há que ter em conta as diferentes classificações de MC usadas e o facto das malformações não evidentes ao nascimento poderem eventualmente estar subestimadas.

## **Efeitos Carcinogénicos**

Os análogos nucleosídeos apresentam afinidade variável pelo DNA de mamíferos, exercendo a sua actividade antiretroviral como terminadores de cadeia pela incorporação no DNA viral após fosforilação e como inibidores da transcriptase reversa do VIH. As polimerases do hospedeiro podem também usar os análogos nucleosídeos durante a replicação do DNA, o que potencialmente induz instabilidade genómica traduzida em incorporação do agente no DNA, encurtamento dos telómeros, dispersão da heterocromatina, formação de micronúcleos<sup>22,38</sup>. A exposição fetal e neonatal constitui uma situação de particular

sensibilidade por estar associada a um período de intensa replicação do DNA e activação de vários oncogenes e genes supressores tumorais<sup>24</sup>.

A potencial carcinogenicidade dos fármacos ARV foi sugerida pelos resultados positivos obtidos em estudos animais (Tabela 1 em anexo)<sup>9,21,22</sup>. A AZT revelou ser carcinogénica em ratinhos expostos por via transplacentária a doses muito superiores às administradas em humanos, com desenvolvimento de tumores epiteliais vaginais não invasivos<sup>9,21,39</sup>, ováricos, uterinos, pulmonares e hepáticos<sup>21,39</sup>. Estudos em ratos e macacos submetidos a AZT *in utero* evidenciaram ainda encurtamento dos telómeros e incorporação do agente no DNA mitocondrial e nuclear fetal, aspectos tidos como marcadores de genotoxicidade<sup>21,22,40</sup>. Assim, de acordo com a evidência disponível relativamente à carcinogenicidade animal, a AZT é classificada pela International Agency for Research on Cancer (IARC) no grupo 2B - possível carcinogénio para humanos<sup>24,40</sup>.

Os modelos animais têm-se revelado importantes no estudo da possível carcinogenicidade humana associada à TARV perinatal. Contudo, os resultados dos vários estudos sugerem que a sensibilidade pode diferir entre espécies de mamíferos, atendendo ao metabolismo e dinâmica gestacional diferentes em relação aos humanos, o que é sobretudo verdade para os roedores<sup>13,39,41</sup>. Assim, os ensaios animais não devem ser considerados preditivos do risco humano de forma categórica para avaliar a genotoxicidade humana perinatal<sup>21,22</sup>.

De um modo geral, os estudos observacionais prospectivos na Europa e EUA não têm revelado um aumento na incidência de neoplasias em crianças expostas *in utero* a ARV<sup>10,18,23-25</sup>. Num estudo de 727 crianças de duas importantes coortes americanas (PACTG 076/219 e WITS) expostas a AZT *in utero* não foram detectadas neoplasias a curto prazo, após períodos de follow-up médios entre 1 e 3 anos<sup>23</sup>.

Da mesma forma, o ECS não registou ocorrência de neoplasias durante um período médio de follow-up de 2,2 anos, considerado um intervalo de tempo muito curto para que se possam retirar conclusões relativas à possível carcinogenicidade<sup>18</sup>.

A Ênquete Périnatale Française identificou 10 casos de cancro entre as 8853 crianças expostas a ITRNs *in utero*, sendo que o risco global não foi superior ao encontrado na população geral de acordo com as taxas de referência regionais de 1990-1999 (8,9 casos) ou nacionais de 2000-2004 (9,6 casos). Contudo, 5 tumores envolveram o SNC, enquanto apenas seriam de esperar 1,6 a 2,1 casos com base nas mesmas taxas de referência. Note-se que alguns dos tumores do SNC observados são extremamente raros em criança, como pineoblastoma e astrocitoma fibrilar intraventricular. Todas as crianças com neoplasias

havam sido expostas a ITRNs durante a gravidez e a idade média de diagnóstico das neoplasias foi de 5,4 anos de idade. A destacar ainda o facto do risco de cancro ter sido superior para as 365 crianças expostas a combinações que incluíam pelo menos a 3TC e a ddI, em relação às 2147 crianças expostas a monoterapia com AZT<sup>23</sup>.

Os resultados deste estudo sublinham a ideia de que para além do perfil de genotoxicidade inerente a cada agente, as combinações de NRTIs podem em teoria resultar em toxicidade aditiva ou sinérgica<sup>24</sup>.

A genotoxicidade destas combinações antiretrovíricas em fetos humanos não é actualmente conhecida, mas pode ser estimada em estudos animais com primatas, considerados modelos excepcionalmente úteis pelas semelhanças no que toca a farmacocinética e fisiologia gestacional em relação a humanos.

Um estudo publicado em 2002 por Olivero et al procurou simular a exposição transplacentária humana à AZT e AZT+3TC, estudando macacos *Erythrocebus patas* submetidos durante a gravidez a doses equivalentes aos regimes terapêuticos humanos. No final da gestação foram examinados vários tecidos orgânicos para determinar a incorporação destes fármacos no DNA fetal. Os dados revelaram que esta incorporação foi superior nos animais expostos a AZT+3TC em relação aos expostos apenas à AZT. O encurtamento dos telómeros foi sobretudo observado nos animais expostos *in utero* à terapia combinada. Os resultados sugerem que a exposição transplacentária a vários fármacos ITRNs nos fetos de primatas em desenvolvimento, embora mais eficaz na prevenção da transmissão vertical do VIH, é também mais genotóxica comparada com a exposição transplacentária apenas à AZT<sup>22</sup>. Com base em estudos *in vitro* de mutagénese já realizados, foi proposta, por ordem decrescente de genotoxicidade, uma escala para várias combinações de ITRNs: AZT-ddI > ddI-3TC > AZT-3TC<sup>24</sup>.

O advento de novas tecnologias tem possibilitado a realização de estudos mais específicos, que permitem a avaliação precisa de indicadores de genotoxicidade, como os eritrócitos micronucleados (MNRET)<sup>24,42</sup>. Os micronúcleos são biomarcadores de lesão cromossómica e consistem em fragmentos cromossómicos não incorporados no núcleo principal após divisão celular, sendo comumente avaliados em linfócitos e eritrócitos<sup>42</sup>.

Para determinar se a exposição transplacentária à AZT estaria associada a lesão cromossómica, Witt et al avaliou a frequência de MNRET em 16 pares mães-filhos, 13 dos quais expostos a AZT *in utero*. Observaram-se aumentos de cerca de 10 vezes na frequência de MNRET em crianças expostas a AZT no período pré-natal em relação às amostras controlo de crianças nascidas de mulheres não infectadas pelo VIH e não submetidos a TARV<sup>42</sup>.

A exposição perinatal à AZT em monoterapia ou combinação com outros ITRNs pode afectar a organização da heterocromatina constitutiva, como foi comprovado no estudo dos leucócitos periféricos de 25 crianças não infectadas nascidas de mulheres seropositivas tratadas com AZT e/ou outros ITRNs durante a gravidez. A dispersão da heterocromatina foi observada mais frequentemente em crianças expostas a ITRN do que nos controlos não tratados, tendo este achado persistido muito após término da terapia. As consequências clínicas desta anomalia persistente são difíceis de avaliar, mas tendo a heterocromatina um importante papel na regulação epigenética, poderão estar associadas a risco aumentado de cancro, doença neurológica grave e hematopoiese alterada<sup>39</sup>.

Uma importante limitação deste tipo de estudos que procuram avaliar eventos a longo-prazo prende-se com o facto do intervalo de tempo entre a exposição a um agente carcinogénico e o desenvolvimento da neoplasia poder ser de vários anos, pelo que se recomenda uma vigilância contínua das crianças expostas até à idade adulta<sup>21,42</sup>.

### **Efeitos associados a Toxicidade Mitocondrial**

A toxicidade mitocondrial tem sido descrita em adultos submetidos a TARV de longa duração com ITRNs<sup>9,43</sup>, manifestando-se no desgaste do músculo esquelético e cardíaco, aumento dos níveis séricos de lactato, défices de enzimas da cadeia respiratória, depleção da quantidade de DNAmT ou lesões mitocondriais estruturais<sup>43</sup>. A resolução do quadro após descontinuação da terapia é geralmente observada<sup>9</sup>.

Os estudos *in vitro* indicam que os ITRNs exercem um efeito inibitório significativo sobre a polimerase gama, essencial para a replicação do DNAmT nas células humanas<sup>26,44-46</sup>. A zalcitabina (ddC), estavudina (d4T) e ddI são inibidores relativamente fortes dessa enzima, seguidas pela 3TC, AZT e ABC<sup>9,26,46</sup>. A inibição da polimerase gama pode levar a depleção dos níveis de DNAmT, limitando a síntese de subunidades da cadeia respiratória, de que resulta alteração da fosforilação oxidativa com predomínio da respiração anaeróbia e produção de lactato. Assim, a hiperlactacidemia (lactato sérico > 2 mmol/L), embora pouco específica, é com frequência usada para monitorizar a toxicidade mitocondrial associada aos ITRNs. As mitocôndrias são ubiqüitárias, pelo que um défice na fosforilação oxidativa pode virtualmente afectar todos os sistemas orgânicos, dando origem a uma variedade de síndromes clínicas<sup>26,45,46</sup>. Nas crianças com exposição *in utero* a agentes ITRNs, é fundamental

esclarecer a potencial toxicidade mitocondrial sobretudo em relação aos tecidos em desenvolvimento com maiores necessidades energéticas, como o músculo e o SNC<sup>45</sup>.

Os critérios de Walker para distúrbios mitocondriais constitucionais em adultos foram modificados de forma a poderem ser aplicados adequadamente em crianças<sup>26</sup>. Para se estabelecer o diagnóstico deverão estar presentes 2 critérios *major* (encefalopatia de cadeia respiratória, mais de 2% de fibras *red ragged* no músculo esquelético, síntese de ATP nos fibroblastos pelo menos 3 desvios padrão abaixo da média) ou 2 critérios *minor* (mutação no DNAm nuclear de provável patogenicidade, pelo menos um indicador metabólico de deficiente função da cadeia respiratória, síntese de ATP nos fibroblastos pelo menos 2 desvios padrão abaixo da média) e 1 critério *major*<sup>26,47-49</sup>.

Atendendo à apresentação clínica variável e inespecífica que dificulta o diagnóstico definitivo de distúrbio mitocondrial, tem sido difícil avaliar a sua incidência global, estimando-se que varie entre 0,01% e 0,03% na população pediátrica geral<sup>26</sup>.

Os primeiros casos de disfunção mitocondrial após exposição perinatal a TARV foram descritos em França em 8 crianças da Ênquete Perinatal Française (EPF) expostas *in utero* a AZT ± 3TC, com estudos específicos em tecidos alvo a apoiar o diagnóstico e exclusão de mutações conhecidas associadas a doença mitocondrial constitucional. As 5 crianças sintomáticas apresentavam quadros diversos, como episódios convulsivos, défices neurológicos, miopatia periférica. Nas restantes 3 crianças registaram-se importantes alterações biológicas ou neurológicas sem repercussão clínica, nomeadamente acidose láctica persistente, distúrbios hematológicos e achados patológicos na RMN cerebral ou electroretinografia. Todas as crianças apresentavam reduzida actividade de complexos da cadeia respiratória, em análise realizada após término da exposição ARV. Os resultados deste estudo causaram grande impacto na comunidade científica sobretudo pelo facto de se ter verificado a morte de 2 destas crianças com doença progressiva do SNC relacionada com disfunção mitocondrial<sup>50</sup>.

Neste sentido, um grupo de investigadores dos EUA formou o Perinatal Safety Review Working Group e procedeu à revisão sistemática de todas as mortes ocorridas antes dos 5 anos de idade em crianças expostas a ARV no período perinatal, participantes em 1 de 5 estudos de coorte observacionais e ensaios clínicos dos EUA - PACTG, WITS, Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (PACTS), Pediatric Spectrum of Disease (PSD) e Pediatric HIV Surveillance (PHS). De entre mais de 20 000 crianças, metade das quais com exposição a ITRNs, registaram-se 223 mortes, classificadas de acordo com a possível associação a disfunção mitocondrial (classe 1- sem relação com disfunção mitocondrial;

classe 2- relação pouco provável; classe 3- relação possível; classe 4- relação comprovada ou altamente sugestiva; síndrome de morte súbita infantil). A maioria dos casos foi atribuído à classe 1 e apenas 3 casos, correspondentes a crianças com infecção VIH indeterminada e exposição ARV não comprovada, pertenceram à classe 3. Poucas crianças haviam sido expostas à mesma combinação terapêutica dos dois casos fatais descritos na EPF<sup>51</sup>.

A pesquisa sistemática dos sintomas neurológicos que pudessem ser atribuídos a disfunção mitocondrial foi entretanto estendida a todas as crianças da EPF. Verificou-se que 12 das 4392 crianças da coorte apresentaram aos 18 meses de idade achados clínicos, bioquímicos e histopatológicos compatíveis com disfunção mitocondrial, o que corresponde a uma incidência de 0,26%, substancialmente superior à observada na população geral (0,01%). Não foram encontrados casos semelhantes no grupo não exposto a ARV nem outra condição perinatal que pudesse explicar a sintomatologia<sup>52</sup>. A análise das RMN cerebrais de 49 crianças desta coorte revelou alterações imagiológicas em cerca de metade dos casos. A hiperdensidade da substância branca supratentorial e da ponte tegmentar foram as alterações mais frequentes, observando-se mais raramente necrose e atrofia cortical. Estas alterações são similares às observadas em pacientes com doenças mitocondriais constitucionais e embora sejam relativamente inespecíficas, neste estudo foi possível excluir todas as causas conhecidas que potencialmente induzem alterações clínicas e radiológicas similares. Para além disto, a hiperdensidade da substância branca é difícil de avaliar em crianças com menos de 3 anos devido à maturação da mielina que ainda decorre nesta idade. Neste sentido, o desenvolvimento de novas tecnologias será fundamental para melhor delinear o espectro e importância destas alterações imagiológicas<sup>53</sup>.

Na coorte PACTG 219/219C, que segue crianças expostas ao VIH, foram identificados 17 casos com quadro clínico de etiologia desconhecida que poderia ser atribuído a disfunção mitocondrial, o que correspondeu a uma prevalência de 1,8%, muito superior à observada na EPF. O estudo revelou ainda que a exposição a 3TC ± AZT com início no 3º trimestre de gravidez se encontrou significativamente associada a possível disfunção mitocondrial. Contudo, não se realizaram avaliações específicas para patologia mitocondrial e importantes factores confundidores, como o consumo de substâncias psicoactivas durante a gravidez, não foram devidamente controlados<sup>44</sup>.

O desenvolvimento cognitivo das crianças expostas a agentes ARV tem sido alvo de particular atenção pelos investigadores e foi analisado em pormenor num estudo comparativo do neurodesenvolvimento entre crianças não infectadas pelo VIH e expostas a HAART *in utero* e crianças não expostas a qualquer TARV neste período<sup>54</sup>. Visto que o desenvolvimento

cognitivo depende não só de condicionantes genéticas, mas também de factores ambientais, os autores procuraram que os dois grupos apresentassem contexto socioeconómico semelhante. Verificou-se que as crianças expostas obtiveram pontuações inferiores em todos os testes de desenvolvimento infantil realizados, em relação às crianças não expostas à referida terapêutica. Contudo, a exposição a substâncias de abuso durante a gravidez revelou ter um maior impacto no neurodesenvolvimento das crianças do que a TARV, já que após ajuste dos resultados para essa variável, não se registaram diferenças significativas entre os grupos em qualquer domínio avaliado. Um estudo similar foi recentemente realizado na Colômbia, não tendo as avaliações do desenvolvimento psicomotor revelado diferenças importantes entre as crianças expostas e não expostas a TARV durante a gestação<sup>55</sup>.

Foram descritos em Espanha outros 3 casos de disfunção mitocondrial grave em 123 crianças não infectadas e expostas a TARV *in utero*, que apresentaram hiperlactacidemia e atraso no desenvolvimento psicomotor, com resolução completa do quadro clínico até aos 2 anos de idade<sup>45</sup>.

Foi também publicado um caso nos EUA, relativo a uma criança exposta a AZT+3TC durante a gravidez e período neonatal, que apresentava marcada hipotonia e atraso de desenvolvimento. Para além da depleção do DNAMt e défices enzimáticos da cadeia respiratória, a biópsia muscular revelou igualmente alterações compatíveis com disfunção mitocondrial. A avaliação para infecção VIH foi negativa, bem como outros estudos virológicos e genéticos para factores de risco reconhecidos de depleção mitocondrial, além da exposição a ITRNs. Aos 7 meses de idade a criança mantinha atraso no desenvolvimento, era dependente de gastrostomia e apresentava perda intermitente do reflexo do vômito<sup>56</sup>.

O mais recente relato de um caso similar provém da Itália, correspondendo a criança com encefalopatia neonatal e hiperlactacidemia, atraso psicomotor grave e problemas visuais, que melhoraram por volta dos 5 anos de idade. Embora tenha sido observada depleção grave de DNAMt, este achado era menos pronunciado aos 6 meses de idade. O carácter transitório dos achados clínicos e laboratoriais representa um forte argumento contra a hipótese de distúrbio mitocondrial genético<sup>57</sup>.

Alguns estudos têm revelado evidência de depleção do DNAMt em crianças assintomáticas, não infectadas pelo VIH e expostas a ITRNs *in utero*<sup>43,58</sup>. Neste contexto, Poirier e seus colaboradores quantificaram o DNAMt presente nos leucócitos do sangue do cordão umbilical e sangue periférico de crianças expostas ou não a AZT *in utero*. A depleção significativa do DNAMt das crianças expostas persistiu até aos dois anos de idade, embora sem tradução clínica, face aos grupos controlo sem exposição a TARV<sup>43</sup>.

A possibilidade da quantificação do DNAm<sub>t</sub> constituir um procedimento não invasivo e simples para avaliação de toxicidade mitocondrial é posta em causa por vários factores, nomeadamente o facto de crianças com disfunção mitocondrial estabelecida não terem apresentado depleção DNAm<sub>t</sub><sup>51,52</sup>. Para além disto, a sua utilidade é também limitada por se desconhecer para já o limiar de depleção associado a disfunção clinicamente relevante<sup>49</sup>.

Os estudos publicados sobre a toxicidade mitocondrial associada a TARV diferem muitas vezes na metodologia e definição dos casos de toxicidade mitocondrial, o que pode explicar os achados inconsistentes. As avaliações mitocondriais específicas são complexas, envolvendo por vezes procedimentos invasivos como biópsia muscular, pelo que não são habitualmente usadas no diagnóstico de rotina. Para além disso, na maioria dos estudos não houve controlo para potenciais factores confundidores, como consumo de substâncias de abuso durante a gravidez, prematuridade, infecção materna, que podem estar também associados a eventos neurológicos adversos<sup>51</sup>.

Uma importante área de investigação continua a ser o neurodesenvolvimento das crianças expostas, uma vez que este tem sido avaliado por um curto período de seguimento, podendo haver défices que se manifestem mais tarde na vida da criança. Para além disso, em alguns modelos animais a exposição *in utero* à AZT conduz a comportamento anormal de fisiopatologia e relevância desconhecida para o Homem<sup>59,60</sup>. Salienta-se por isso, mais uma vez, a importância do seguimento destas crianças até idades mais avançadas.

## Conclusão

O crescente uso de HAART nos países desenvolvidos durante a gravidez permitiu a redução da taxa de transmissão vertical do VIH de cerca de 25% para valores inferiores a 2%. Contudo, a introdução relativamente recente destes fármacos, bem como a sua utilização num período especial do desenvolvimento como a organogénese, tem levantado questões em relação à sua segurança para as crianças expostas, particularmente a médio e a longo prazo.

Os estudos animais têm sugerido um risco aumentado de defeitos congénitos, neoplasias e disfunção mitocondrial em crianças expostas a TARV durante a gravidez e período neonatal. Contudo, embora inconsistentes, a maioria das observações em humanos não tem revelado um risco de eventos adversos nas crianças expostas superior ao da população geral. Dada a diversidade de registos de onde são obtidos dados a este respeito,

torna-se fundamental a realização de mais estudos prospectivos desenhados especificamente para este efeito para que se possam atribuir com maior segurança os efeitos tóxicos à exposição e, se possível, de larga escala por se tratarem na sua maioria de distúrbios raros, que registam uma baixa incidência na população geral.

Com base na evidência actualmente disponível, os benefícios da TARV na prevenção da transmissão vertical e manutenção da saúde materna superam claramente o seu potencial para efeitos adversos. Os resultados não alteram portanto as recomendações actuais quanto à prescrição de ARV a mulheres grávidas. A possível toxicidade destes fármacos requer, contudo, um seguimento mais prolongado das crianças expostas, já que estes possíveis efeitos adversos tendem a ser raros e podem ocorrer mais tarde na vida das crianças. Destaca-se assim a necessidade da vigilância a longo prazo das crianças não infectadas pelo VIH, expostas a ARV durante a gestação e/ou período neonatal para delinear mais claramente estes riscos.

## Bibliografia:

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. Report on the global AIDS epidemic 2009. UNAIDS; Geneva: 2009.
2. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Departamento de Doenças Infecciosas. Infecção VIH/SIDA: a situação em Portugal - 31 Dez 2008; Doc. 140.
3. National Coordination for HIV/AIDS Infection – Ministry of Health. HIV/AIDS Epidemic Status at a glance – National Report 2005 – Portugal.
4. Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações portuguesas para o tratamento da infecção VIH/SIDA. Fevereiro 2009.
5. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access – recommendations for a public health approach 2006.
6. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O’Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *New England Journal of Medicine*. 1994; 331(18): 1173-80.
7. Thorne C, Newell ML. HIV. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2007; 12(3): 174-81.
8. British HIV Association and Children’s HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. *HIV Medicine*. 2008 Aug; 9 (7): 452-502.
9. U.S. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States [Internet]. *MMWR Recomm Report* 2008. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>. Consultado em 12/10/2009.

10. Thorne C, Newell ML. Safety of Agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Safety*. 2007; 30(3): 203-13.

11. Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(2): 478-89.

12. Beitune PE et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and early neonatal life: consequences for HIV-exposed, uninfected children. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2004; 8(2): 140-50.

13. Watts, DH. Treating HIV during pregnancy. *Drug Safety*. 2006; 29(6): 467-90.

14. Marques HS. Avaliação crítica dos efeitos adversos do tratamento anti-retroviral no feto, recém-nascido e lactente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28(7):424-30.

15. Watts DH. Teratogenicity risk of antiretroviral therapy in pregnancy. *Current HIV/AIDS Reports*. 2007; 4(3): 135-40.

16. Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Joyaux C, Blanche Stéphane. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS*. 2003; 17(14): 2053-61.

17. Mussi-Pinhata MM, Rego MA, Freimanis L, Kakehasi FM, Machado DM, Cardoso DM et al. Maternal antiretrovirals and hepatic enzyme, hematologic abnormalities among human immunodeficiency virus type 1-uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(11):1032-7.

18. European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1-infected mothers. *AIDS*. 2004; 18:2009-17.

19. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS*. 1998; 12(18):241-7.

20. Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M et al. Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the Women and Infants Transmission Study. *JAIDS*. 2007; 44(3):299-305.

21. Olivero AO, Anderson LM, Diwan BA, Haines DC, Harbaugh SW, Moskal TJ et al. Transplacental effects of 3' azido- 2', 3'-dideoxythymidine (AZT): tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997; 89(21):1602-8.

22. Olivero OA, Fernandez JJ, Antiochos BB, Wagner JL, St Claire ME, Poirier MC. Transplacental genotoxicity of combined antiretroviral nucleoside analogue therapy in *Erythrocebus patas* monkeys. *JAIDS*. 2002; 29: 323-9.

23. Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, Oleske JM, Cooper E, Culnane M et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology*. 1999; 20(5): 463-7.

24. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, Doz F, André N, Lacour B et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*. 2008; 22(16): 2165-77.

25. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA*. 1999; 281(2):151-7.

26. Funk MJ, Belinson SE, Pimenta JM, Morsheimer M, Gibbons DC. Mitochondrial disorders among infants exposed to HIV and antiretroviral therapy. *Drug Safety*. 2007; 30(10): 845-59.

27. Chung, Wendy. Teratogens and their effects [Internet]. Columbia University; 2005. Disponível em: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/humandev/2004/Chpt23-Teratogens.pdf>

28. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Human Reproduction Update*. 2010 Jan 7; 1-17.

29. Kucik J et al. Update on overall prevalence of major birth defects –Atlanta, Georgia, 1978-2005. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2008; 57(01): 1-5.

30. European Surveillance for Congenital Anomalies [Internet]. Disponível em: <http://www.eurocat-network.eu>. Consultado em 15/10/2009.

31. The Antiretroviral Pregnancy Registry: interim report.1/1/89-31/7/09; issued Dec, 2009 [Internet]. Disponível em: [www.apregistry.com](http://www.apregistry.com). Consultado em 12/10/2009 e 05/03/2010.

32. Bristol-Myers Squibb Company. Important change of in Sustiva (efavirenz) package insert: change from category C to D, March 2005 [Internet]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch>

33. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. 12th European AIDS Conference; 2009: Cologne.

34. Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, Bellón Cano JM, González-Tomé MI, Guillén Martín S, Navarro Gómez MN et al. [Birth defects in a cohort of uninfected children born to HIV-infected women]. *Anales de Pediatría (Barc)* 2009. 70(3): 253-64. Artigo em espanhol.

35. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS*. 1998; 12(14): 1805-13.

36. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *JAIDS*. 2003;32(4):380-7.

37. Townsend CL, Willey BA, Corina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007, *AIDS* 2009. 23(4):519-24.
38. Olivero AO. Mechanisms of genotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2007; 48(3-4):215-23.
39. Senda S, Blanche S, Costagliola D, Cibert C, Nigon F, Firtion G et al. Altered heterochromatin organization after perinatal exposure to zidovudine. *Antiviral Therapy*. 2007; 12(2):179-87.
40. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: 2000: 1-521.
41. Poirier MC, Olivero OA, Walker DM, Walker VE. Perinatal genotoxicity and carcinogenicity of anti-retroviral nucleoside analog drugs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004; 199(2): 151-61.
42. Witt KL, Cunningham CK, Patterson KB, Kissling GE, Dertinger SD, Livingston E et al. Elevated frequencies of micronucleated erythrocytes in infants exposed to zidovudine in utero and postpartum to prevent mother-to-child transmission of HIV. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2007; 48(3-4):322-9.
43. Poirier MC, Divi RL, Harthi LA, Olivero OA, Nguyen V, Walker B et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *JAIDS*. 2003; 33:175-83.
44. Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, Oleske J, Van Dyke R, Crain MJ et al. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. *AIDS*. 2007; 21(8): 929-38.
45. Noguera A, Fortuny C, Muñoz-Almagro C, Sanchez E, Vilaseca MA, Artuch R et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics*. 2004; 114(4): e598-603.

46. Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiretroviral therapy. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2006;5(3):373-81.

47. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics*. 2004; 114(4); 925-31.

48. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*. 2002; 59(9):1406-11

49. Benhammou V, Tardieu M, Warszawski J, Rustin P, Blanche S. Clinical mitochondrial dysfunction in uninfected children born to HIV-infected mothers following perinatal exposure to nucleoside exposure to nucleoside analogues. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2007; 48 (3-4):173-8.

50. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999; 354(9184):1084-9.

51. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *JAIDS*. 2000; 25:261-8.

52. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desquerre I et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1 exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 2003; 17(12):1769-85.

53. Tardieu M, Brunelle F, Raybaud C, Ball W, Barret B, Pautard B et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-Seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine. *American Journal of Neuroradiology*. 2005; 26(4):695-701.

54. Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, Money DM, Grunau RE, Papsdorf MP et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics*. 2006; 118(4):e1139-45.

55. Gómez C, Archila ME, Rugeles C, Carrizosa J, Rugeles MT, Cornejo JW. [A prospective study of neurodevelopment of uninfected children born to human immunodeficiency virus type 1 positive mothers]. *Revista de Neurología* 2009. 48(6): 287-91. Artigo em espanhol.

56. Cooper ER, DiMauro S, Sullivan M, Jones-Eaves D, Kay L, Moloney C. Biopsy-confirmed mitochondrial dysfunction in an HIV-exposed infant whose mother received combination antiretrovirals during the last 6 weeks of pregnancy. XV International Conference on AIDS; 2004 July 11-16; Bangkok, Thailand. Abstract number: TuPeB4394.

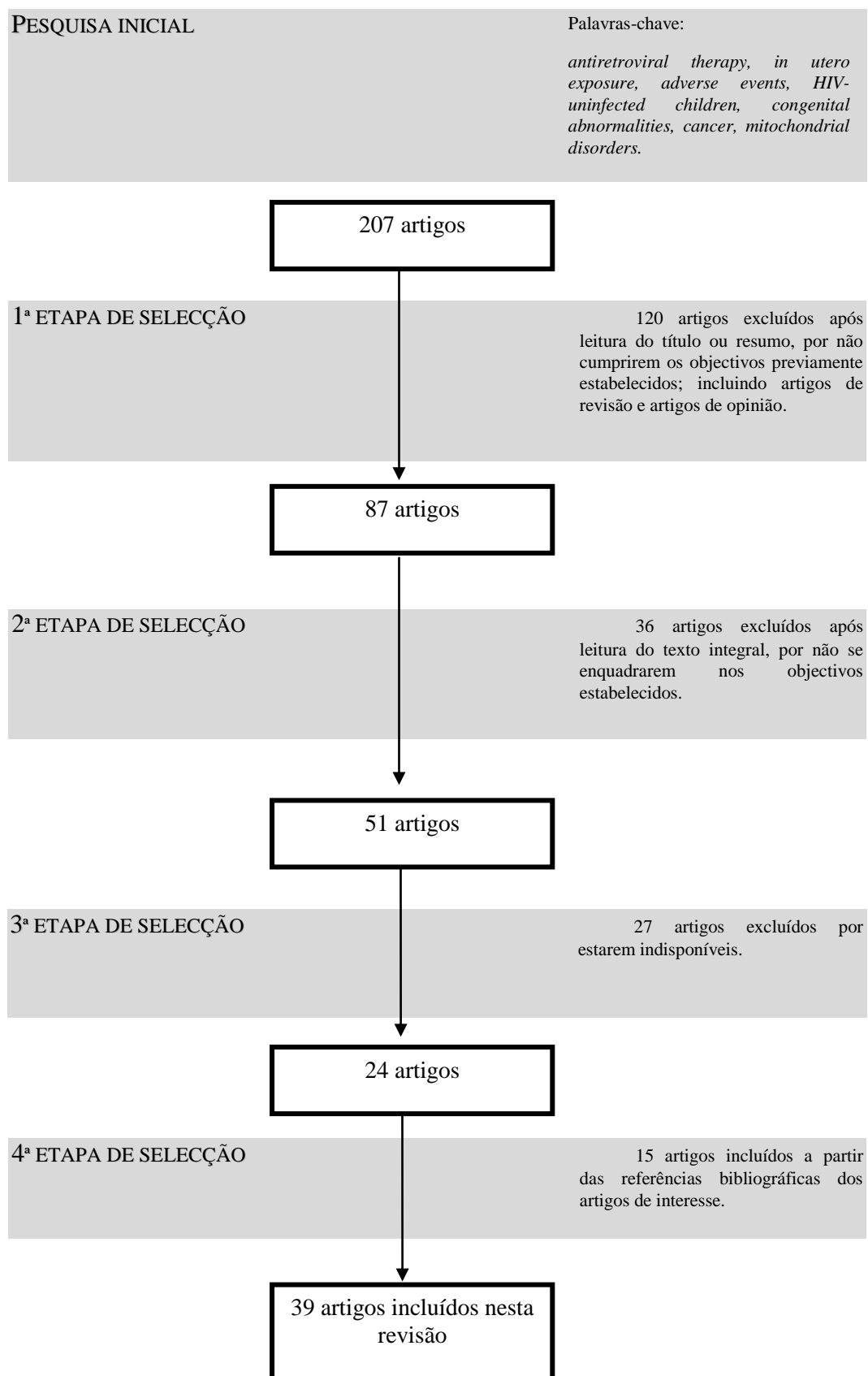
57. Tovo PA, Chiapello N, Gabiano C, Zeviani M, Spada M. Zidovudine administration during pregnancy and mitochondrial disease in the offspring. *Antiviral Therapy* 2005. 10(6): 697-9.

58. Divi RL, Leonard SL, Kuo MM, Nagashima K, Thamire C, St Claire MC et al. Transplacentally exposed human and monkey newborn infants show similar evidence of nucleoside transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2007; 48(3-4): 201-9.

59. Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Valanzano A, Alleva E. Prenatal exposure to anti-HIV drugs. Long-term neurobehavioral effects of lamivudine (3TC) in CD-1 mice. *Neurotoxicology and Teratology*. 2000; 22(3): 369-79.

60. Venerosi A, Valanzano A, Alleva E, Calamandrei G. Prenatal exposure to anti-HIV drugs: neurobehavioral effects of zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) treatment in mice. *Teratology*. 2001;63(1):26-37.

# **ANEXOS**



**Figura 1.** Fluxograma representativo do processo de selecção dos artigos.

**Tabela 1.** Dados de segurança relevantes para o uso de fármacos antiretrovíricos na gravidez.

Fármaco	Categoria FDA*	Passagem Transplacentária Razão RN/Mãe	Teratogenicidade animal	Carcinogenicidade animal a longo-prazo
<b>INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>				
Abacavir	C	Sim (ratos)	Positiva (anasarca e malformações esqueléticas em roedores expostos a doses 35 vezes superiores às humanas)	Positiva (tumores malignos e benignos do fígado, tireóide, prepúcio e clitóris em ratos)
Didanosina	B	Sim (humanos) [0,5]	Negativa	Negativa
Emtricitabina	B	Sim (macacos, coelhos) [0,4-0,5]	Negativa	Negativa
Estavudina	C	Sim (macaco rhesus) [0,76]	Negativa	Positiva (tumores hepáticos e vesicais em ratos expostos a doses muito superiores às recomendadas)
Lamivudina	C	Sim (humanos) [~1,0]	Negativa	Negativa
Tenofovir	B	Sim (ratos e macacos) [0,95-0,99]	Negativa	Estudos incompletos
Zidovudina	C	Sim (humanos) [0,85]	Positiva (malformações congênitas em ratos com doses 300 vezes superiores às humanas)	Positiva (tumores epiteliais vaginais não-invasivos em roedores)
<b>INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>				
Nevirapina	B	Sim (humanos) [~1,0]	Negativa	Positiva (adenomas e carcinomas hepatocelulares em roedores expostos a doses inferiores às recomendadas)
Etravirina	B	Desconhecida	Negativa	Estudos incompletos
Efavirenz	D	Sim (macacos, ratos, coelhos) [~1,0]	Positiva (anencefalia, anoftalmia, microftalmia e fenda palatina em macacos submetidos a doses comparáveis às humanas)	Positiva (adenomas e carcinomas hepáticos e adenoma do pulmão apenas em roedores femininos expostos a doses similares às recomendadas)

**Tabela 1.** (continuação)

<b>Fármaco</b>	<b>Categoria FDA</b>	<b>Passagem Transplacentária Razão RN/Mãe</b>	<b>Teratogenicidade Animal</b>	<b>Carcinogenicidade animal a longo-prazo</b>
<b>INIBIDORES DA PROTEASE</b>				
Atazanavir	B	Desconhecida	Negativa	Positiva (tumores hepáticos benignos e malignos em roedores do sexo masculino)
Indinavir	C	Mínima (humanos)	Negativa	Estudos incompletos
Lopinavir-Ritonavir	C	Sim (humanos) [0,20± 0,13]	Negativa	Estudos incompletos
Nelfinavir	B	Mínima (humanos)	Negativa	Positiva (adenomas e carcinomas foliculares em roedores)
Ritonavir	B	Mínima (humanos)	Negativa	Positiva (adenomas e carcinomas hepáticos em roedores)
Saquinavir	B	Mínima (humanos)	Negativa	Estudos incompletos

\*Categorias de Segurança dos fármacos usados na gravidez segundo a Food and Drug Administration (FDA):

A – estudos controlados em mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez, não havendo evidência de risco nos trimestres seguintes; a possibilidade de dano fetal é bastante remota;

B – os estudos em animais não indicam que o fármaco oferece riscos para o feto, mas não existem estudos controlados em humanos que mostrem efeitos adversos sobre o feto; também se aplica aos fármacos para os quais os estudos em animais mostraram um efeito adverso sobre o feto, mas os estudos controlados em humanos não demonstraram esse risco;

C - os estudos em animais têm demonstrado que esses fármacos podem exercer efeitos teratogênicos, mas não existem estudos controlados em humanos; também se aplica a fármacos para os quais não existem estudos controlados disponíveis em animais nem em humanos;

D - estudos em mulheres grávidas descreveram risco para o feto, mas existem situações em que os benefícios podem prevalecer em relação ao risco (se o fármaco for necessário para tratar situação de alto risco da grávida ou se não houver alternativa eficaz com menor risco fetal);

X - existe um risco comprovado baseado na experiência humana ou em estudos animais e os riscos prevalecem claramente sobre qualquer benefício. O medicamento está contra-indicado na grávida ou mulher em idade fértil.

Adaptado com autorização de *U.S. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States.*