

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

HELENA LUCIA BARROSO DOS REIS

**DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO PLACENTÁRIO E DESFECHO REPRODUTIVO
EM GESTANTES INFECTADAS PELO HIV**

VITÓRIA

2020

HELENA LUCIA BARROSO DOS REIS

**DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO PLACENTÁRIO E DESFECHO REPRODUTIVO
EM GESTANTES INFECTADAS PELO HIV**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como pré-requisito para obtenção do Título de Doutor em Doenças Infecciosas.

Orientador: Pro Dr^a Angélica Espinosa Miranda
Co-orientador: Prof Dr. Paulo Roberto Merçon de Vargas

**VITÓRIA
2020**

Ficha catalográfica

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo vê.”
(Arthur Schopenhauer)*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda minha família, especialmente meus filhos, além dos amigos pelo apoio nessa etapa especial na minha vida.

A todos os professores da UFES pela valiosa contribuição na minha formação profissional e pessoal.

A todos professores, funcionários e alunos do Programa de Pós-Graduação em Doenças infecciosas que me instruíram, ajudaram e compartilharam momentos de aprendizado no curso do Doutorado.

Ao Laboratório de Patologia do HUCAM em especial ao Professor Dr. Paulo Roberto Merçon de Vargas, co-orientador deste estudo e amigo especial do curso de Medicina que avaliou a morfologia e o crescimento dos anexos fetais e me ensinou a fazê-la.

Aos alunos de Medicina, estagiários do Laboratório de Patologia do HUCAM que participaram do projeto cooperando com a busca de prontuários.

A todos os pacientes anônimos que tornaram este estudo possível.

A chefe da Unidade de Saúde da mulher, Dr^a Neide Aparecida Tosato Boldrini pela flexibilização de horários e apoio contínuo que possibilitou a execução deste projeto.

Em especial a minha orientadora Dr^a Angélica Espinosa Miranda pelo apoio, incentivo e dedicação a esse projeto.

RESUMO

Introdução. Distúrbios do crescimento fetal e placentário são comuns na infecção materna pelo HIV e podem ser atribuídos tanto à infecção como às comorbidades não associadas ao vírus. Além de determinantes de morbidade perinatal, constituem marcadores de ambiente intrauterino anormal e de possíveis doenças pós-natais, inclusive doenças na vida adulta. Há vários estudos sobre restrição de crescimento fetal, entretanto, são pouco conhecidas a prevalência e a gravidade dos distúrbios do crescimento placentário em gestantes infectadas pelo HIV.

Objetivo. O objetivo deste estudo foi descrever os distúrbios do crescimento placentário e desfecho reprodutivo adverso em gestantes infectadas pelo HIV e verificar a relação com a gravidade da infecção materna e uso de antirretrovirais.

Pacientes e métodos. Estudo descritivo de casos em gestantes infectadas pelo HIV que tinham disponíveis os dados dos anexos fetais e conceptos, cuja terminações ocorreram entre novembro de 2001 e novembro de 2014, atendidas em um hospital universitário em Vitória, Espírito Santo. Foram incluídos 122 casos, com idade gestacional (IG) igual ou maior que 154 dias (22 semanas) pós-menstruais, validada por ultrassonografia, com dados clínicos e laboratoriais disponíveis e cujas dimensões placentárias e peso fetal ao nascer foram aferidos. Para a avaliação das dimensões placentárias e peso fetal, em relação aos valores de referência, utilizou-se: pequeno (PIG), adequado (AIG) e grande (GIG) para a IG, quando os valores estavam abaixo de -1,28, entre -1,28 e +1,28 ou acima de + 1,28 escore z, respectivamente, correspondendo aos pontos de corte clínicos que demarcam os 10^o e 90^o percentis. Os nascimentos com ocorrência antes da 37^a semana foram consideradas pré-termo. Foram excluídos os casos com idade gestacional não confiável, peso fetal ao nascer não disponível e anexos fetais não enviados ou extraviados.

Resultados. Dos 187 casos de requisições de anexos fetais localizadas no período do estudo foi incluído um total de 122 (65,2%) gestantes e recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV, com mediana de idade de 28 anos (distância interquartil = 24-32 anos). Realizaram seis ou mais consultas de pré-natal 66,4%

(81/122), sendo 81,9% das gestantes com pelo menos uma gestação anterior (100/122), 66,4% foram diagnosticadas antes da gestação atual (81/122), 55,7% tinham critérios para aids (68/122) e 52,4% tinham carga viral detectável (64/122). A mediana da dosagem de linfócitos T-CD4+ foi de 441 (DQ = 303-620). Observou-se 20,5% de peso placentário PIG (25/122) e 9,3% de espessura placentária PIG (12/122). A área de placenta PIG foi observada em 33,6% (41/122) e, dentre os casos de peso placentário PIG, 48,0% (12/25) casos de peso fetal PIG. As placentas que apresentaram peso PIG foram as com maior proporção de espessura placentária PIG (P = 0,003). O nascimento pré-termo foi observado em 15,6% (19/122) dos casos, morte perinatal em 4,9% (5/122) e a transmissão vertical do HIV em 4,9% (6/122) dos casos. Mulheres com ou mais de 36 anos de idade tiveram 5,7 vezes a probabilidade de ter nascimento pré-termo comparado àquelas com menos de 36 anos. Além disso, pacientes com critérios definidores de AIDS tiveram 3,7 vezes a probabilidade de ter nascimento pré-termo. O número de consultas do pré-natal foi inversamente associado ao nascimento pré-termo. Associações estatisticamente significativas foram observadas entre a placenta com área PIG e o uso de inibidor de protease e entre o peso e área de placenta PIG.

Conclusão. Uma elevada ocorrência de placentas com peso e área PIG foi observada relacionadas ao peso fetal PIG. Houve associação da área PIG com uso de IP. Houve maior ocorrência de peso fetal PIG nos casos de peso placentário PIG. O nascimento pré-termo e a morte perinatal foram mais frequentes que na população em geral e houve associação do nascimento pré-termo com número de consultas no pré-natal, idade materna e Apgar menor que sete no primeiro minuto. A restrição do crescimento placentário foi um distúrbio comum provavelmente atribuído ao vírus ou a combinação dos regimes dos antirretrovirais.

Palavras-Chave: *HIV; Peso Fetal; Doenças Placentárias; Parto Pré-Termo; Terapia Antirretroviral*

ABSTRACT

Introduction. Fetal growth and placental disorders are common in the maternal infection by HIV and can be assigned to both the infection as well as to comorbidities not associated with the virus. In addition to being perinatal morbidity determinants, they constitute markers of abnormal intra-uterine environment and possible post-natal care diseases, including diseases in adult life. There are several studies on fetal growth restriction, however, little is known of the prevalence and severity of placental growth disorders in pregnant women infected by HIV.

Objective. The aim of this study is to describe the placental growth disorders and the adverse reproductive outcome in pregnant women infected by HIV and to verify its relationship with the severity of maternal infection and the use of antiretrovirals.

Patients and methods. A descriptive study in pregnant women infected by HIV who had fetal and concepts annexes available, whose terminations occurred between November 2001 and November 2014, attended in a university hospital in Vitória, Espírito Santo. One hundred-twenty-two cases were included, with gestational age (GA) equal to or greater than 154 days (22 weeks) post-menstrual, validated by ultrasonography, with clinical and laboratory data available, and whose dimensions in placental and fetal weight at birth were measured. For the evaluation of the dimensions in placental and fetal weight, in relation to the reference values, it was used: small (SGA), appropriate (AGA), and large (LGA) for the GA, when the values were below -1,28 between -1,28 and +1,28 or above + 1,28 score z, respectively, corresponding to the clinical cut-off points that demarcate the 10th and 90th percentiles. Births occurring before 37 weeks were considered preterm. Cases with unreliable gestational age, unavailable fetal weight at birth and misplaced fetal attachments were excluded.

Results. Out of the 187 cases with located fetal attachments requisitions in the period of the study, we included a total of 122 pregnant women and newborns of HIV-infected women, with median age of 28 years (interquartile range = 24-32 years), 81,9% with at least one earlier gestation (100/122), 66.4 percent with six or more prenatal visits (81/122), 66.4 percent diagnosed before the current pregnancy (81/122),

55.7% with criteria for aids (68/122) and 52,4% with detectable viral load (64/122). The median count of lymphocytes T-CD4+ was 446 (IQ = 318-620). We observed SGA placental weight in 20.5% of cases (25/122) and SGA placental thickness in 9.3% (12/122). The SGA placental area was observed in 33.6% (41/122), and among SGA placental weight cases, 48% (12/25) were SGA fetal weight cases. SGA weight placentas had the highest proportion of SGA placental thickness (P = 0.003). Preterm birth was observed in 15,6% of the cases and perinatal death in 4.9% of cases.

36 years old and older women had 5.7 times the probability of having preterm birth when compared to those younger than 36 years old. Moreover, aids criteria patients had 3.7 times the probability of having preterm birth. The number of prenatal care attendances was inversely associated with preterm birth. Statistically significant associations were observed between AGA placentas and the usage of protease inhibitors, and between SGA placental weight and area.

Conclusion. A high occurrence of placentas with a SGA weight and SGA area was observed related to SGA fetal weight. There was association of the SGA placental area with the use of PI. There was a higher occurrence of SGA fetal weight in the SGA placental weight cases. Preterm birth and perinatal death were more common than in the general population in HIV-infected women, and there was an association between pre-term labour and prenatal care attendances, maternal age and Apgar score lower than seven in the first minute.

Keywords: *HIV; Fetal Weight; Placenta Diseases; Obstetric Labor, Premature; Antiretroviral Therapy, Highly Active.*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC: 2,3-dideoxi-3'tiacitidina (Lamivudina)

ABC: Abacavir

AIDS: *Acquired Immuno-Deficiency Syndrome* (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

AIG: Adequado para a idade gestacional

ARV: Antirretroviral

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

BPN: Baixo peso ao nascer

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CIUR: Crescimento Intrauterino Restrito

CV: Carga Viral

DQ: Distância interquartil

DRV: Darunavir

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

GIG: Grande para a idade gestacional

HAART: *Highly active antiretroviral therapy* (Terapia antirretroviral de alta potência)

HIV: *Human Immuno-Deficiency Vírus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

HUCAM: Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes

ID: Incremento Direto

IG: Idade Gestacional

IMC: Índice de Massa Corporal

INI: Inibidores de Integrase

IP: Inibidores da Protease

ITRN: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos dos Nucleosídeos

ITRNN: Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos dos Nucleosídeos

ITU: Infecção do Trato Urinário

LPV/r: Lopinavir e Ritonavir combinados

LT-CD4+: Linfócito T CD4+

LT-CD8+: Linfócito T CD8+

MVC: Maraviroque

NPE: Nascimento pré-termo espontâneo

NPI: Nascimento pré-termo iatrogênico

NVP: Nevirapina

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: *Odds Ratio* (Razão de probabilidade)

p: Valor de p

PACTG 076: Protocolo 076 do *Pediatrics Aids Clinical Trial Group*

PIG: Pequeno para a idade gestacional

r: Ritonavir

RAL: Raltegravir

RFP: Relação feto-placentária

SINASC: Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SPM: Semanas Pós-Menstruais

SPSS: Software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*

T20: Enfuvirtida

TARV: Terapia Antirretroviral

TDF: Tenofovir

TPV: Tipranavir

TORCH: Toxoplasmose, Rubéola Congênita, Citomegalovírus e Herpes

TV: Transmissão vertical

UFES: Universidade Federal do Espírito Santo

UTIN: Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

z/IG: Escore Z para IG

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A:Fotografia do espécime anexos fetais, após fixação em formaldeído. B:Dissecção inicial do espécime evidenciando, separadamente os anexos fetais.....	30
Figura 2. Procedimento para aferição da área placentária.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Relação de antirretrovirais disponíveis no Sistema Único de Saúde, conforme nível segurança na gestação.....	16
Tabela 2. Distribuição das variáveis demográficas e clínicas, dados obstétricos e parto por peso e área da placenta em gestantes infectadas pelo HIV.....	35
Tabela 3. Distribuição das características da infecção pelo HIV em gestantes e dimensões placentárias por peso e área da placenta PIG e não PIG.....	36
Tabela 4. Distribuição das variáveis fetais, desfecho perinatal e transmissão vertical em crianças nascidas de gestantes infectadas pelo HIV por peso e área da placenta PIG e não PIG	38
Tabela 5. Distribuição de nascimento pré-termo por variáveis maternas em gestantes infectadas pelo HIV.....	39
Tabela 6. Distribuição de nascimento pré-termo por características da infecção pelo HIV em gestantes e variáveis fetais	40
Tabela 7. Associação entre o nascimento pré-termo com as variáveis que permaneceram no modelo final de regressão logística	41
Tabela 8. Associação do peso de placenta por idade gestacional com as variáveis que permaneceram no modelo final de regressão logística	43
Tabela 9. Associação da área placentária por idade gestacional com as variáveis que permaneceram no modelo final de regressão logística	43
Tabela 10. Associação do peso fetal e dimensões placentárias com critério imunológico materno e TARV de alta potência	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1	HIV E AIDS NA GESTAÇÃO	12
2.1.1	Efeitos do HIV/aids sobre a mãe e a gestação	13
2.2	USO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NA GESTAÇÃO E A PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL.....	14
2.2.1	Terapia antirretroviral e a prevenção da transmissão vertical	14
2.2.2	Terapia antirretroviral e os efeitos adversos na gestação e no feto	20
2.3	DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO.....	21
2.3.1	Classificação do tamanho do feto e placenta conforme a IG	22
2.3.2	Baixo peso fetal ao nascer	23
2.3.3	Restrição de crescimento fetal	24
2.3.4	Alterações do crescimento anexial	24
3	OBJETIVO	27
3.1	OBJETIVO GERAL	27
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4	MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1	TIPO DE ESTUDO	28
4.2	VARIÁVEIS	28
4.3	PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS.....	29
4.4	PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS.....	33
4.5	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	34
5	RESULTADOS	35
6	DISCUSSÃO	49
6.1	DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO PLACENTÁRIO E DO PESO FETAL...	49

6.2	CONCOMITÂNCIA DOS DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO PLACENTÁRIO E DO PESO FETAL	52
6.3	DESFECHO REPRODUTIVO ADVERSO.....	54
6.3.1	Desfecho materno e gestacional.....	54
6.3.2	Desfecho perinatal adverso.....	56
6.4	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	56
7	CONCLUSÕES.....	59
8	REFERÊNCIAS	60
	ANEXO 1.....	74
	REQUISIÇÃO DE EXAME DE PLACENTA/ABORTO	74
	ANEXO 2.....	75
	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HUCAM - UFES.....	75
	APÊNDICE 1.....	78
	ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA PLOS ONE	78

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A placenta é o órgão de adaptação fetal ao ambiente materno, responsável por proteção mecânica, nutrição, produção de hormônios, hematose, controle hidroeletrólítico e eliminação de excretas fetais (FOX, 1978). Estudá-la, portanto, aumenta as possibilidades de que se obtenham informações sobre as doenças humanas (VARGAS, 2013).

O peso da placenta é comumente utilizado como um resumo do crescimento total do órgão, presumindo-se que reflete o suporte materno, a eficiência e a capacidade adaptativa funcional da placenta (BAPTISTE-ROBERTS *et al* 2008). Demonstrou-se, todavia, que ele resulta de dois crescimentos distintos: a expansão lateral da placa corial (área) e a vertical (espessura). Estes crescimentos induzem a arborização das vilosidades e a expansão da superfície vascular de trocas materno-fetais (SALAFIA; CHARLES; MAAS, 2006; YAMPOLSKY *et al* 2008).

A maioria dos fatores que afetam o crescimento fetal age necessariamente através de distúrbios do crescimento placentário e do desenvolvimento funcional das vilosidades coriônicas (SALAFIA; CHARLES; MAAS, 2006), ou seja, a maioria destes determinantes constitui ou um mecanismo patogênico de lesões placentárias ou um efeito fisiopatológico de lesões placentárias (SALAFIA *et al*, 2009, SALAFIA; YAMPOLSKY 2009).

Em gestantes infectadas pelo HIV (*Human Immuno-Deficiency Vírus*) em uso de terapia antirretroviral (TARV) de alta potência, a avaliação dos crescimentos fetal e placentário possibilita elucidar importantes fatores que interferem na morbimortalidade neonatal e infantil. Entretanto, uma dificuldade comum aos estudos do crescimento fetal e placentário é a necessidade de controlar os resultados não somente para comorbidades que afetam o crescimento e são comuns nas gestações em geral e na condição de infecção pelo HIV (hipertensão arterial, fumo, diabetes, uso de drogas ilícitas, malformação fetal e sífilis congênita), mas também para o uso de TARV (NDIRANGU *et al*, 2012; LI *et al*, 2016).

Os problemas da infecção materna pelo HIV não se restringem à transmissão vertical (TV), há evidências que a exposição intrauterina ao vírus, mesmo sem TV, pode afetar o crescimento e o desenvolvimento fetal e pós-natal (FAUSTO *et al*, 2011;LARTEY *et al*,2014;YUDIN *et al*, 2016), inclusive com possíveis efeitos tardios na vida adulta, como obesidade, doenças metabólicas, câncer de mama e câncer de próstata (BARKER *et al*, 1990; BARKER *et al*, 2010). Em estudo realizado em hospital da cidade de Vitória,Espírito Santo (ES), foi observada restrição de crescimento fetal de filhos de mulheres infectadas pelo HIV, em uso de antirretrovirais e com baixa renda (DOS REIS *et al*, 2015).

Os estudos das placentas de gestantes infectadas pelo HIV não são frequentes (JAUNIAUX, 1988; GICHANGI, 1993) e sabe-se pouco sobre as lesões placentárias. Embora já se tenha demonstrado que o HIV infecta o trofoblasto e atravessa a barreira placentária, parece haver pouca lesão placentária específica (JAUNIAUX, 1988). Um estudo recente demonstrou que a TV ocorre predominantemente na vigência do trabalho de parto e se dá pela passagem do sangue materno infectado através de microlesões placentárias (KUMAR *et al*, 2011). Estudos têm mostrado, consistentemente, que a infecção amniótica com corioamnionite favorece a TV (MWANYUMBA, 2002; OCHEKE, 2016).

Por estas razões, justificam-se novos estudos do crescimento fetal e placentário em gestantes infectadas pelo HIV. No Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), há casuística de gestantes infectadas pelo HIV com anexos fetais que são encaminhados rotineiramente para exame anatomopatológico, o que permitiu a realização deste estudo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIV E AIDS NA GESTAÇÃO

O período gestacional é o momento em que a maior parte das mulheres descobre a infecção pelo HIV, em virtude da testagem sorológica rotineira no pré-natal, regulamentada pela portaria nº 488 de 17 de junho de 1998 da Secretária de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998).

No Brasil, entre janeiro de 2000 e junho de 2018, foram notificadas 116.292 gestantes infectadas pelo vírus. No estado do Espírito Santo, entre 2007 e 2017, foram notificadas 1.171 gestantes infectadas pelo HIV, uma média de 100 casos por ano (SESA, 2018). Em 2017 foram registrados 7.882 casos, o que representa uma taxa de detecção de 2,8 gestantes por 1.000 nascidos vivos. Na cidade de Vitória, a taxa de detecção de infecção pelo HIV em gestantes é de 1,6 gestantes por 1.000 nascidos vivos, o que está abaixo da média nacional (BRASIL, 2018).

A TV de HIV pode ocorrer durante a gestação (cerca de 25%), no parto (cerca de 75%) ou na amamentação (taxa desconhecida, mas risco estimado entre 7 e 29%) (BRASIL, 2010). Estima-se que, sem tratamento, a TV de HIV ocorra de 22% a 35% das gestantes infectadas. Com a profilaxia sistemática pelo uso de TARV de alta potência durante a gestação e o parto, a indicação de parto cesariano eletivo, o uso de zidovudina no período neonatal e a contra-indicação do aleitamento materno, esta transmissão pode ser reduzida para menos de 2% (BRASIL, 2010).

Para a definição da via de parto, a recomendação brasileira é de que, se a carga viral observada na 34^a semana de gestação for maior ou igual a 1.000 cópias/ml ou a carga viral for desconhecida, está indicada a cesariana eletiva e esta deve ser agendada para a 38^a semana, evitando-se o trabalho de parto e a ruptura prematura das membranas corioamnióticas. Quando a carga viral medida na 34^a semana for menor que 1.000 cópias/ml, a indicação da via de parto será obstétrica (BRASIL, 2010; 2019).

2.1.1 Efeitos do HIV/aids sobre a mãe e a gestação

Os dados sobre possível efeito adverso da gravidez no curso da infecção pelo HIV são conflitantes. Estudos sugerem uma progressão da doença após a gestação (SCOTT *et al*, 1985; MINKOFF *et al*, 1987; DESCHAMPS *et al*, 1993; MATTHEWS *et al*, 2013). Em estudo realizado na área rural de Uganda, Matthews *et al* (2013) identificaram, em mulheres infectadas pelo HIV que iniciaram o tratamento com a doença em estágio avançado, um aumento do risco de mortalidade durante a gestação e no período pós-parto.

No entanto, estudos de outros autores, como Alger *et al* (1993), Weisser *et al* (1998), Saada *et al* (2000) e Watts (2002), demonstraram não haver diferença estatística quanto à progressão para aids (síndrome da imunodeficiência adquirida, do inglês, *acquired immuno-deficiency syndrome*) ou para óbito, na comparação entre grávidas e não grávidas infectadas pelo HIV. Bebell *et al* (2018) não detectaram diferença significativa entre o aumento das taxas de mortalidade e a infecção puerperal em gestantes infectadas pelo HIV em uso de TARV, enquanto Brettle *et al*. (1995), Hocke *et al* (1995); e Saada *et al* (2000) não encontraram mudança nos marcadores imunológicos, nos linfócitos T CD4 (LT-CD4+) e nos linfócitos T CD8 (LT-CD8+), antes e depois da gravidez, em pacientes Infectadas pelo vírus.

Encontrou-se, ainda, em estudo realizado no Congo, menor taxa de mortalidade entre grávidas infectadas pelo HIV quando comparadas às mulheres infectadas pelo HIV que não estavam grávidas. A hipótese apresentada é que, em estágios mais avançados da doença, a fertilidade seria menor, o que se traduziria em aparente sobrevivência dessas gestantes (LE COEUR *et al*, 2005).

A infecção pelo HIV pode, ainda, se constituir em um fator de risco para complicações maternas e fetais, tais como rotura prematura de membranas, parto prematuro, muito baixo peso ao nascimento (peso inferior a 1500g), infecção puerperal, apgar abaixo de sete no primeiro e quinto minutos, crescimento intrauterino restrito (CIUR), alterações estruturais fetais e feto pequeno para a idade gestacional (PIG) (UTHMAN *et al*, 2017).

Os efeitos da infecção pelo HIV na gravidez também foram analisados por Marion *et al.* (1986), que descreveram maior incidência de partos prematuros, recém nascido de baixo peso e o que, na ocasião, assemelhava-se à síndrome congênita chamada, então, de embriopatia por HIV. Estudo realizado em Toronto não identificou associação entre a infecção pelo HIV e uso de TARV com nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer e feto PIG (GAGNON *et al.*, 2016).

Langston *et al.* (1995) observaram maior taxa de óbito fetal em gestantes infectadas pelo HIV comparadas às não infectadas. Após análise necroscópica e imunológica, os autores sugeriram ser o HIV fetotóxico, levando a uma disfunção tímica. De acordo com Baroncelli *et al.* (2011), em mulheres com aids, a gravidez não está associada com um aumento da taxa de desfechos adversos maternos ou neonatais.

Markson *et al.* (1996) e Ickovics (2000) descreveram maior risco de nascimento de neonatos de baixo peso, nascidos de mães infectadas pelo HIV, acompanhados até o sexto mês de vida, quando comparados aos filhos de mães não infectadas, após ajustes para uso de drogas ilícitas, tabagismo e níveis de LT-CD4+, na tentativa de minimizar a influência desses fatores. Em estudo realizado em hospital universitário de Vitória, foi observada maior prevalência de nascimento pré-termo e feto PIG em gestantes infectadas pelo HIV e em uso de antirretrovirais em relação aos valores de referência locais (DOS REIS, 2015).

O maior desafio relacionado às gestantes infectadas pelo vírus é saber se os desfechos obstétricos adversos estão ligados à infecção pelo HIV ou à TARV de alta potência (COZZOLINO; COZZOLINO; SCOTTI, 2017).

2.2 USO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NA GESTAÇÃO E A PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL

2.2.1 Terapia antirretroviral e a prevenção da transmissão vertical

O primeiro estudo clínico que utilizou a terapia antirretroviral com o objetivo de reduzir as taxas de transmissão vertical do HIV foi o Protocolo 076, do *Pediatrics*

Aids Clinical Trial Group (PACTG 076), que utilizou uma intervenção constituída por administração de zidovudina (AZT) oral a partir da 14^a semana de gestação, AZT endovenoso quatro horas antes do parto e AZT solução oral para o recém-nascido, durante seis semanas consecutivas. O resultado foi uma redução de 67,5% de TV no grupo de gestantes infectadas pelo HIV que usou AZT (CONNOR *et al*, 1994).

A partir desse estudo e ao longo dos anos, o tratamento das gestantes infectadas pelo vírus HIV evoluiu, culminando no esquema combinado de três antirretrovirais, a terapia antirretroviral de alta potência (BRASIL, 2019). Atualmente, há recomendação de que se inicie a TARV nos indivíduos assintomáticos e com contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 500 células por mm³, baseada nos resultados de dois grandes estudos clínicos, prospectivos e randomizados, denominados Temprano e Start, simultâneamente publicados em julho de 2015, que levaram a modificações nos principais protocolos em todo o mundo (RACHID; SCHECHTER, 2017; WHO, 2016a).

No Brasil, indica-se a TARV para todas as pessoas vivendo com HIV/aids, independentemente do estágio clínico ou imunológico. O acesso à TARV diminui a morbidade e a mortalidade das pessoas vivendo com HIV, melhorando sua qualidade e expectativa de vida (BRASIL, 2019). Nesse contexto, atualmente, recomenda-se a TARV para toda gestante infectada pelo HIV, independentemente de critérios clínicos e imunológicos. A TARV não deverá ser suspensa após o parto, independentemente do nível de LT-CD4+ no momento do início do tratamento (BRASIL, 2019).

Em gestações planejadas, com intervenções realizadas adequadamente durante o pré-natal, o parto e a orientação de não aleitamento materno, o risco de transmissão vertical do HIV é reduzido a menos de 2%. No entanto, sem o adequado planejamento e seguimento (WHO, 2016b) está bem estabelecido que esse risco é de 15% a 45%.

Conforme preconizado pelo Ministério da Saúde, a TARV preferencial para gestante combina três antirretrovirais: dois inibidores de transcriptase reversa análogos de

nucleosídeo/nucleotídeo associados a um inibidor de integrase. A genotipagem pré-tratamento está indicada para todas as gestantes infectadas pelo HIV, de forma a orientar o esquema terapêutico. Contudo, ressalta-se que o início do tratamento não deve ser retardado pela espera do resultado desse exame (BRASIL, 2019).

Os agentes antirretrovirais (ARV) são classificados de acordo com os seus mecanismos de ação no ciclo da replicação viral em: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN), Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos dos Nucleosídeos (ITRNN), Inibidores de Protease (IP), Inibidores de Integrase (INI) e Inibidores de Entrada e de Fusão. A Tabela 1 apresenta os antirretrovirais recomendados pelo Ministério da Saúde para uso na gestação.

Tabela 1. Relação de antirretrovirais disponíveis no Sistema Único de Saúde, conforme nível de segurança na gestação.

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS – ITRN	
<i>São recomendados para o uso na gestação como parte do esquema preferencial de ARV</i>	
Abacavir (ABC)	<ul style="list-style-type: none"> - Alta taxa de transferência placentária para o feto - Não há evidência de teratogenicidade em humanos - Não deve ser utilizado em pessoas que tenham teste para o HLA-B*5701 positivo pelo risco de hipersensibilidade - As gestantes devem ser esclarecidas sobre sintomas de reação de hipersensibilidade - ABC/3TC associados a ATV/r ou a EFV não são recomendados

	quando a carga viral (CV) do HIV pré-tratamento for >100.000 cópias
Lamivudina (3TC = 2,3disoxi-3'-tiacitidina)	<ul style="list-style-type: none"> - Alta taxa de transferência placentária para o feto - Sem evidência de teratogenicidade em humanos - Se a gestante apresentar coinfeção HIV/HBV, pode haver “flare” viral de vírus B se o medicamento for interrompido no pós-parto
Tenofovir (TDF)	<ul style="list-style-type: none"> - Alta taxa de transferência placentária para o feto - Sem evidência de teratogenicidade em humanos - Potencial nefrotoxicidade. Esquemas de TARV contendo TDF devem ser utilizados com cautela em pessoas com algum grau de insuficiência renal - Se a gestante apresentar coinfeção HIV-HBV, pode haver flare viral de vírus B se o medicamento for interrompido no pós-parto
Zidovudina (AZT)	<ul style="list-style-type: none"> - Alta taxa de transferência placentária para o feto - Sem evidência de teratogenicidade em humanos - Droga de maior experiência de uso durante a gestação. No entanto, há alta associação com efeitos adversos e toxicidade hematológica
INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS – ITRNN	
<i>São medicamentos recomendados para uso em combinação com 2 ITRN; Reações de hipersensibilidade, incluindo toxicidade hepática e rash, são mais comuns em mulheres; não está claro se o risco aumenta na gestação</i>	
Efavirenz (EFV)	<ul style="list-style-type: none"> - Transferência placentária moderada para o feto - Em humanos, não existe aumento de risco de defeitos congênitos associados à exposição ao EFV na gestação - Recomendado rastreio para depressão no pré-natal e pós-parto
Nevirapina	<ul style="list-style-type: none"> - Alta taxa de transferência placentária para o feto

(NVP)	<ul style="list-style-type: none"> - Sem evidência de teratogenicidade em humanos - Exige introdução com doses escalonadas e monitoramento cuidadoso de efeitos adversos - Tendência significativa de aumento da toxicidade hepática associada a “<i>rash</i>” cutâneo em mulheres com LT-CD4+ ≥ 250 céls/mm³ - Associação com ABC deve ser cuidadosa pelo fato de ambas as drogas estarem relacionadas a maior risco de reações de hipersensibilidade - 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-la, independentemente da contagem de LT-CD4+
-------	---

INIBIDORES DE PROTEASE – IP

Hiperglicemia, DM de início recente ou exacerbação de quadro prévio e cetoacidose diabética em mulheres 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)	<ul style="list-style-type: none"> - Grande experiência de uso durante a gestação - Rápida queda de carga viral do HIV - Transferência placentária baixa - Sem evidência de teratogenicidade humana - Hiperbilirrubinemia materna - Não há relatos de hiperbilirrubinemia significativa ou kernicterus neonatal, mas é recomendado monitoramento de bilirrubina no recém nascido
Darunavir (DRV)	<ul style="list-style-type: none"> - Transferência placentária mínima - Dados de farmacocinética disponíveis e experiência crescente em gestantes - Deve ser utilizado na formulação padrão de 600mg duas vezes ao dia

	<ul style="list-style-type: none"> - É necessário monitorar função hepática, especialmente nos primeiros meses de uso e se doença hepática pré-existente
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	<ul style="list-style-type: none"> - Ampla experiência de uso durante a gestação, com farmacocinética bem estabelecida - Transferência placentária mínima - Sem evidência de teratogenicidade humana - Solução oral contém 42% de álcool e 15% de propilenoglicol, não sendo recomendada na gestação - Causa mais náuseas que IP preferenciais - Deve ser administrado duas vezes ao dia na gestação
Ritonavir (r)	<ul style="list-style-type: none"> - Transferência placentária baixa - Sem evidência de teratogenicidade em humanos - Solução oral contém 43% de álcool e não é recomendada na gestação
Tipranavir (TPV)	<ul style="list-style-type: none"> - Transferência placentária moderada relatada em um estudo - Dados insuficientes para avaliar a teratogenicidade em humanos - Sem evidência de teratogenicidade em ratos ou coelhos

INIBIDORES DE ENTRADA E DE FUSÃO

Dados indisponíveis na literatura sobre teratogenicidade desses medicamentos

Enfuvirtida (T20)	<ul style="list-style-type: none"> - Transferência placentária mínima a baixa
Maraviroque (MVC)	<ul style="list-style-type: none"> - Transferência placentária mínima a baixa - Sem dados sobre teratogenicidade em humanos - Exige teste de tropismo prévio ao seu uso. Poucos relatos de uso durante a gestação

INIBIDORES DE INTEGRASE – INI

Dados indisponíveis na literatura sobre teratogenicidade desses medicamentos

Raltegravir (RAL)	<ul style="list-style-type: none"> - Dados de farmacocinética disponíveis e experiência crescente de uso durante a gestação - Alta transferência placentária
-------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> - 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 graves e potencialmente fatais, lesões de pele fatais e reações de hipersensibilidade relatadas em adultos (não gestantes) - Tabletes mastigáveis contêm fenilalanina - Rápida redução de CV-HIV
Dolutegravir (DTG)	<ul style="list-style-type: none"> - As mulheres devem ser informadas quanto à contraindicação do uso de DTG no período pré-concepção pelo risco de malformação congênita.

Fonte: “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais” (BRASIL, 2019).

2.2.2 Terapia antirretroviral e os efeitos adversos na gestação e no feto

A recomendação do uso de TARV de alta potência por mulheres infectadas pelo HIV após o diagnóstico, independentemente do estado imunológico, não só poderá contribuir de modo crucial para a eliminação global de novas infecções pelo HIV em crianças, como também para a melhoria da saúde materna e, por conseguinte, para a longevidade dessas mulheres. Entretanto, nesse novo contexto, ocorrerá uma rápida elevação da exposição fetal à ação dos antirretrovirais em mulheres que engravidarem em uso de esquemas combinados (UTHMAN *et al*, 2017).

O nascimento pré-termo também foi associado ao início da TARV antes da gestação por dez estudos (THORNE *et al*, 2000; MARTIN; TAYLOR, 2007; MACHADO *et al*, 2009; CHEN *et al*, 2012; ANIJI *et al*, 2013; DALE; CHIGICA; MANAVI, 2013; SHORT *et al*, 2014; MANDELBROT *et al*, 2015; ZASH *et al*, 2016), reunidos em metanálise financiada pela Organização Mundial de Saúde (UTHMAN *et al*, 2017). Nesta mesma metanálise, foram apresentados dois estudos que não encontraram relação estatisticamente significativa entre feto PIG e início da TARV pré-concepção (CHEN

et al, 2012; LI *et al*, 2016). Em outro estudo não foi encontrada associação entre o início do tratamento antirretroviral no período concepcional e parto pré-termo (STONER *et al*, 2018; FLORIDIA *et al*, 2020).

Quanto aos esquemas com inibidores de protease, estudos identificaram maior ocorrência de nascimento pré-termo em relação às mulheres em que não foi adotado IP no esquema terapêutico (KOURTIS *et al*, 2007; WATTS *et al* 2013; MESFIN; KIBRET; TAYE, 2016; MALABA *et al*, 2017).

Brocklehurst e French (1998), em revisão da literatura sobre a associação da infecção materna pelo HIV e o desfecho perinatal, relatou a necessidade de estudos com maiores casuísticas, com acompanhamento em longo prazo, avaliando-se vários fatores que interfiram nos resultados, como a utilização das múltiplas drogas da TARV e a presença de comorbidades não associadas ao HIV.

2.3 DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO

O estudo adequado do crescimento pressupõe conhecimento sobre o tamanho e a idade gestacional, e métodos e critérios de avaliação. A maioria dos estudos sobre os crescimentos fetal ao nascer e placentário em gestantes infectadas pelo HIV não mostra maior frequência de restrição de crescimento fetal (peso fetal pequeno para idade gestacional) ou baixo peso ao nascer (<2500g) ou de menor peso fetal ao nascer médio (NDIRANGU, 2012; SALIHU, 2012). Gichangi (1993) estudou os pesos fetal e placentário médios em gestantes infectadas pelo HIV, sendo, respectivamente, 2,8% e 2,1% inferiores em relação ao grupo controle.

Em alguns estudos, o foco da análise está na comparação das médias dos grupos HIV e não HIV (GICHANGI *et al*, 1993; VERMAAK *et al*, 2012). Entretanto, a média dos valores absolutos pode não representar bem a distribuição, sobretudo dos valores extremos, justamente o intervalo que mais interessa (FEINSTEIN 2002), pois é onde se situam os distúrbios do crescimento. O recomendado é que se normalize o peso para a IG, expressando-o como escore z ou percentil e explicitando

frequência das categorias do crescimento como PIG, AIG e GIG (FEINSTEIN, 2002), como realizado neste estudo.

Nesse contexto, a comparação do peso fetal ou placentário médio entre casos infectados e não infectados pelo HIV obscurece o que se deseja saber, isto é, se há aumento ou diminuição do número de casos pequenos para a idade gestacional (PIG), definido em relação ao peso ótimo e não em relação à população local (WHO, 1995). Além disso, os valores de referência devem ser ajustados para as variáveis biológicas que afetam o crescimento (GARDOSI *et al*, 1995; PAPAGEORGHIU *et al*, 2016).

Avaliar o crescimento significa transformar um valor absoluto (tamanho) em um valor relativo a outra dimensão (proporcionalidade) ou em relação à IG. Quando é tornada relativa, a dimensão pode ser avaliada, o crescimento categorizado e pode-se comparar a frequência destas categorias entre os grupos que se queira constituir.

2.3.1 Classificação do tamanho do feto e placenta conforme a IG

A classificação de uma determinada dimensão conforme a idade gestacional requer que o valor observado desta dimensão seja localizado, por meio de um índice estatístico (o escore z ou o percentil), dentro da distribuição dos valores de referência e em que sejam estabelecidos os pontos de corte de partição em três zonas definidoras: valores menores, considerados pequenos, valores centrais, considerados normais, e valores maiores, grandes.

Os dois índices de localização mais empregados são o percentil e o escore z. O percentil é a posição de um determinado valor na distribuição ordenada de todos os valores. O escore z é a distância, em unidades de desvio padrão, do valor central (média) em que se encontra determinado valor. Assim, um escore z -1,28 significa que o valor observado encontra-se 1,28 unidades do desvio padrão para a esquerda da média. Em uma distribuição gaussiana, há uma perfeita correspondência entre o escore z e o percentil (FEINSTEIN, 2002).

Tanto o percentil como o escore z substituem os valores absolutos por valores relativos, permitindo comparar as dimensões de casos com IG diferentes. Comparam a dimensão do caso com a distribuição dos valores de referência populacionais (CAMERON, 2005) e explicitam a posição relativa do valor do caso na curva de Gauss (“normal”). Todavia, destaca-se que o escore z é uma variável intervalar (contínua) não métrica, com média zero e desvio padrão 1, mais adequada para cálculos matemáticos do que o percentil, uma variável ordinal (FEINSTEIN 2002), e que permite também explicitar o quanto o valor do caso se afasta do centro, sobretudo, nos extremos da distribuição, que é a região de maior interesse.

Como exemplo, um feto com peso de 2.342 gramas, nascido na IG 40,2 semanas pós-menstruais(spm), situa-se no percentil 1 (menor que p10, z/IG: -2,67, PIG) e pode ser claramente distinguido de um feto que nasça pesando 2.890 gramas na mesma IG, com percentil 9 (menor que p10, z/IG: -1,35, PIG), muito mais próximo do centro da distribuição. Os pontos de corte comumente empregados para avaliar as dimensões fetais e placentárias, em Obstetrícia e Pediatria, são $-1,28 < z < +1,28$, correspondendo aos percentis 10 e 90, a partir dos quais se definem as categorias de crescimento.

2.3.2 Baixo peso fetal ao nascer

O baixo peso ao nascer (BPN) é definido como um recém nascido com peso abaixo de 2.500g (WHO, 1995) e, basicamente, é determinado por dois processos: a duração da gestação e a proporção do crescimento fetal. Desta forma crianças podem ter um peso ao nascer abaixo de 2.500g pelo motivo de terem nascido prematuras ou por serem pequenas para a IG; e crianças podem ter restrição do crescimento ou nascimento pré-termo sem apresentar BPN (KRAMER, 2001).

Estudos sugerem a transferência de drogas antirretrovirais como uma justificativa farmacológica para a associação entre o BPN e a TARV durante a gestação (IVANOVIC, 2009; DOS REIS, 2015).Entretanto, não foi verificada associação entre BNP e TARV em recente estudo (FLORIDIA *et al*, 2020).

2.3.3 Restrição de crescimento fetal

Há uma importante distinção entre o feto pequeno e o feto com crescimento intrauterino restrito (CIUR). Ambos podem ser definidos como fetos com peso abaixo do percentil 10 ou do escore Z menor ou igual a 1,28 para idade gestacional. Contudo, o feto com peso pequeno para idade gestacional (PIG) pode ser saudável, enquanto o CIUR é uma condição patológica que implica em crescimento fetal anormal (BARNBERG; KALACHE, 2004) e está associado ao baixo peso e ao nascimento pré-termo. A severidade da infecção materna, com CD4 abaixo de 200 células por mm³. no primeiro trimestre foi associada ao CIUR (IQBAL *et al*, 2010). López *et al* (2015) observaram taxa elevada de CIUR entre gestantes infectadas pelo HIV, acima do verificado em estudo com casuística local (DOS REIS, 2015).

2.3.4 Alterações do crescimento anexial

Ao contrário do crescimento fetal, o crescimento da placenta é menos conhecido e estudado e sua avaliação sistemática pouco empregada no exame anátomo-patológico rotineiro.

O peso da placenta é rotineiramente utilizado para avaliar o crescimento total, pois este crescimento reflete, como um todo, o suporte materno e também a eficiência e a capacidade adaptativa funcional da placenta (BAPTISTE-ROBERTS *et al*, 2008). Tradicionalmente, a adequação da massa da placenta ao feto tem sido avaliada pelo coeficiente placenta-feto ou seu inverso, a relação feto-placentária (MOLTENI *et al*, 1978; SALAFIA; CHARLES; MAAS, 2006).

A relação feto-placentária (RFP) reflete o crescimento relativo dos pesos fetal e placentário, geralmente caracterizando-se por um aumento da massa fetal em relação ao peso placentário e correspondente redução da RFP. Segundo Molteni (1978), na maioria dos casos, as alterações da RFP refletem alterações da massa da placenta, indicando, portanto, que a placenta é pequena em relação ao feto, o que pode significar uma insuficiência placentária de suprimento do feto.

As alterações do crescimento dos anexos fetais refletem os efeitos de agressões (de etiologia infecciosa, medicamentosa, dentre outras) e distúrbio da capacidade adaptativa e funcional da placenta e do feto. Desta forma, alterações do crescimento podem ocorrer em condições e doenças maternas, entre estas a desnutrição, as anemias, o tabagismo, as infecções crônicas (como a infecção pelo HIV) e as várias doenças hipertensivas (pré-eclâmpsia, hipertensão essencial e outras) (BROCKLEHURST; FRENCH, 1998).

As inúmeras e variadas agressões, manifestas, como privação de suprimento, acarretariam uma massa placentária pequena e insuficiente para suprir nutrientes e oxigenação para o feto, culminando em restrição de crescimento fetal (MOLTENI; STYS; BATAGLIA, 1978; SALAFIA; CHARLES; MAAS, 2006).

Os dados do *Collaborative Perinatal Project* com casuística composta por cerca de 23.000 casos, com peso fetal e peso e diâmetros placentários aferidos, demonstraram o pressuposto de que uma massa adequada de placenta propicia o crescimento e a realização de uma massa fetal também adequada (SALAFIA *et al*, 2009a; 2009b).

A aferição da área como etapa do exame placentário é pouco difundida e, por consequência, existe dificuldade para verificar sua associação com variáveis do conjunto de causas de desfecho fetal ruim, como tabagismo, pré-eclâmpsia, lúpus eritematoso sistêmico, trombofilias, anemia, infecções pelo vírus HIV e por agentes do complexo TORCH (Toxoplasmose, Rubéola Congênita, Citomegalovírus e Herpes) e muitas outras condições (TOAL, 2008).

Estudos mostram que tanto o aumento como a diminuição da área placentária associam-se com maior morbidade e mortalidade perinatais. Área placentária PI relaciona-se com baixo peso ao nascer (HABIB *et al.*, 2002; TOAL *et al*, 2008) e restrição de crescimento fetal (BISWAS; GHOSH, 2008). Área placentária grande para a idade gestacional (GIG) relaciona-se com baixo peso fetal ao nascer (HOOGLAND *et al*, 1980).

Em relação à espessura da placenta, pode-se defini-la como uma medida indireta da superfície de trocas materno-fetais de nutrientes e excretas, essencial para o adequado crescimento fetal, e reflete a adequação do crescimento da placenta às demandas do feto e à oferta do suprimento materno em termos de nutrientes e de perfusão sanguínea intervilosa (SALAFIA; CHARLES; MAAS, 2006)

Tanto o aumento como a diminuição da espessura associam-se com maior morbidade e mortalidade perinatais. Placentas finas associam-se com baixo peso ao nascer (HABIB *et al*, 2002) e placentas espessas associam-se à anomalia congênita ou infecções, como a sífilis, bem como a maior risco de morte perinatal, peso fetal PIG e peso fetal GIG (ELCHALAL *et al*, 2000).

A espessura placentária pode ser estudada ultrassonograficamente durante a gestação e tem sido recomendado que seja avaliada no exame anátomo-patológico rotineiro (SALAFIA; CHARLES; MAAS, 2006). Lopes (2007) avaliou a espessura, aferida ultrassonograficamente, conforme a idade gestacional, encontrando 4% de placentas com espessura PIG e 7% GIG em gestantes infectadas pelo HIV.

Há poucos estudos sobre a relação entre HIV/aids e o crescimento vertical da placenta. Isaacs (2006), em estudo realizado em duas unidades de saúde obstétrica na África do Sul, não encontrou diferença significativa entre a espessura e o peso placentário na comparação entre gestantes infectadas e não infectadas pelo HIV.

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é descrever os distúrbios do crescimento placentário e o desfecho reprodutivo adverso em gestantes infectadas pelo HIV e verificar a relação com a gravidade da infecção materna e com o uso de antirretrovirais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar a ocorrência de morbimortalidade perinatal (nascimento pré-termo, apgar ao nascimento, óbito, transmissão vertical do HIV), de distúrbios do crescimento fetal (baixo peso e restrição de crescimento), distúrbios do crescimento placentário (peso, área e espessura FIG ou GIG).
- b) Determinar se as ocorrências de dimensões placentárias FIG, de peso fetal FIG e de nascimento pré-termo estão associadas com a gravidade da infecção materna, com o uso da TARV e com uso de TARV contendo inibidor de protease.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo conduzido a partir da coleta de dados de prontuários de gestantes infectadas pelo HIV com dados disponíveis dos anexos fetais e conceptos, cuja terminação ocorreu entre novembro de 2001 e novembro de 2014, na maternidade do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), referência para gestantes de alto risco obstétrico no estado do Espírito Santo.

Os seguintes critérios de inclusão foram considerados: diagnóstico de infecção pelo HIV em qualquer momento do ciclo gravídico-puerperal, idade gestacional (IG) confirmada por ultrassonografia igual ou maior que 154 dias ou 22 semanas pós-menstruais (spm), anexos fetais encaminhados para exame anátomo-patológico rotineiro no Serviço de Patologia do HUCAM e gestação única. Para os casos de morte fetal, a IG foi determinada conforme critério anátomopatológico (GENEST, 1992). Foram excluídos os casos em que não foi possível determinar IG (BLAIR 2004) ou peso fetal ao nascer confiáveis ou em que os anexos fetais estavam indisponíveis, não realizou-se o *tracing* da placenta (YOUNOSZAI; HAWORTH, 1969) no exame rotineiro, que é a delimitação de uma área de interesse, delineada de forma manual, ou quando os dados clínicos e demográficos estavam indisponíveis. Excluíram-se também casos de gestações gemelares devido à dificuldade de determinar a partição corial.

4.2 VARIÁVEIS

Foram descritas as variáveis demográficas idade, raça/etnia, escolaridade; a história médica: diagnósticos relevantes da história patológica, momento do diagnóstico de infecção pelo HIV, categorização da doença materna, carga viral e níveis séricos de LT CD4+; história ginecológica e obstétrica: altura e peso antes da gestação para categorização do índice de massa corporal (IMC) pré gestacional, dados do pré-natal atual, intercorrências e complicações na gestação; dados do parto: via de

terminação, idade gestacional ao parto, intercorrências e complicações na terminação; a idade gestacional: a melhor IG disponível, idealmente calculada a partir da data da última menstruação (DUM) e confirmada por ultrassonografia no primeiro trimestre; dados fetais: condição ao nascer, sexo, apgar no primeiro e quinto minutos, peso ao nascer; dados dos anexos fetais: peso das membranas extra-placentárias, peso, área e espessura da placenta e diagnósticos anátomo-patológicos; dados do concepto: ocorrência de TV, intercorrências e complicações perinatais.

A partir das variáveis altura e peso antes da gestação, foi realizado o cálculo de índice de massa corporal (IMC), categorizado segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em abaixo do peso ideal ou magreza ($IMC < 18,5$), peso ideal (IMC entre 18,5 e 24,9), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9) e obesidade ($IMC \geq 30$) (WHO, 1995).

A datação da gestação foi baseada na DUM, em casos de compatibilidade entre esta e a biometria fetal avaliada no exame ultrassonográfico realizado até a 20 sgm (BLAIR 2004). Quando a diferença entre a IG calculada pela DUM e a biometria fetal foi maior do que sete dias ou a gestante desconhecia a data da última menstruação, o cálculo da IG fundamentou-se exclusivamente nos parâmetros ecográficos, que, segundo Gardosi (1995), constituem-se no melhor método de datação.

4.3 PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

O estado imunológico das gestantes foi classificado em HIV ou aids conforme o critério adaptado do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ou critério Rio de Janeiro-Caracas (1992) ou diagnóstico médico documentado de aids (BRASIL, 2019). Os valores de LT CD4+ foram agrupadas em menor que 200, 200 a 499 e igual ou acima de 500 células por milímetros cúbicos (mm^3) de sangue. Categorizou-se, ainda, conforme critério de notificação vigente à época do estudo: menor ou igual a 350 ou acima de 350 células por mm^3 . Os níveis de carga viral

foram descritos considerando o nível mínimo abaixo de 50 cópias/ml como indetectável, sendo a contagem expressa em cópias/ml ou logaritmo na base 10.

Os diagnósticos de infecção materna e da criança pelo vírus seguiram as recomendações do Ministério da Saúde. A definição de caso de transmissão vertical é realizada com duas cargas virais positivas ou sorologia reagente de anticorpos anti-HIV (ELISA) após 18 meses de idade. (BRASIL, 2019).

Em relação à TARV, o regime de tratamento considerado como variável para a análise foi uso ou não de TARV de alta potência e uso ou não de IP. Considerou-se como uso se a gestante tomou a medicação por pelo menos cinco semanas ininterruptas. A data do diagnóstico da infecção pelo HIV foi categorizada em antes da gestação, durante a gestação e no momento do parto.

O exame dos espécimes provenientes de abortos, anexos fetais e morte perinatal foi realizado conforme os procedimentos operacionais padronizados no Laboratório de Patologia do HUCAM. As variáveis dos anexos fetais, como peso, comprimento e diâmetro médio do cordão umbilical, peso das membranas extra-placentárias, peso, área e espessura da placenta e diagnósticos anátomo-patológicos, são rotineiramente efetuados. A requisição de exames das placentas e abortos encontra-se no Anexo 1.

O peso da placenta foi aferido sem o cordão umbilical e sem as membranas extra-placentárias, utilizando-se balança digital da marca Filizola, modelo MF-6, com resolução de 1 grama e capacidade máxima de até 6 quilos (BOYD; HAMILTON, 1970) (Figura 1). Examinaram-se os anexos fetais macroscopicamente após fixação em solução de formaldeído a 10%. Foi realizada a descrição dos achados, a aferição das dimensões e a amostragem padrão para microscopia. Após conferência dos achados, completou-se a amostragem, incluindo placa basal e lesões.

Como valor de referência para o peso fetal ao nascer, utilizou-se a mediana na idade gestacional de 40 semanas e cinco dias pós menstruais, ou seja, 3.458 gramas (g) (GARDOSI 2009), e o valor de peso médio local, de 3.247g, dos nascidos vivos no

estado do Espírito Santo, segundo os dados Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) (BRASIL, 2016). Neste estudo, categorizou-se o peso fetal em igual ou acima de 2.500g e, como baixo peso ao nascer, peso menor que 2.500g.

Figura 01. A: Fotografia do espécime anexos fetais após fixação em formaldeído. B: Dissecção inicial do espécime evidenciando, separadamente, os anexos fetais.



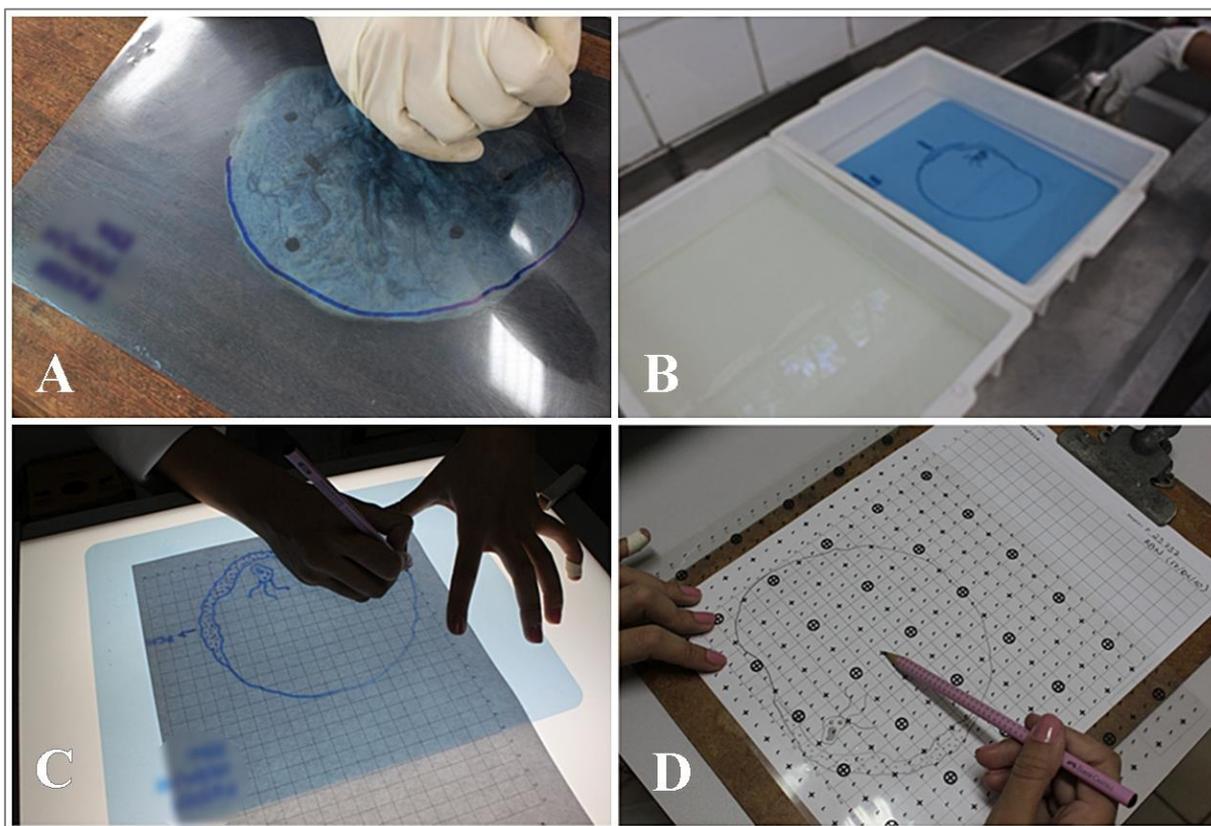
Fonte: Laboratório de Patologia do HUCAM

Os nascimentos com ocorrência antes da 37ª semana foram consideradas pré-termo. Foi classificado como nascimento pré-termo espontâneo (NPE) aquele cujo parto, vaginal ou cesáreo, ocorreu após a ruptura prematura de membranas ou com diagnóstico de trabalho de parto prematuro sem outras condições. Considerou-se nascimento pré-termo iatrogênico (NPI) quando presente uma indicação materna para o parto, como pré-eclâmpsia, ou uma indicação fetal, como sofrimento fetal ou restrição de crescimento intrauterino, e a intervenção foi realizada por cesariana sem trabalho de parto e sem ruptura de membranas, ou por indução do parto (GOLDENBERG *et al*, 2008).

A área da placenta foi aferida em duas etapas: a confecção do *tracing* (YOUNOSZAI; HAWORTH, 1969) e a planimetria por contagem de pontos (WEIBEL, 1980), como apresentado na Figura 2. O *tracing* da placenta é um desenho, feito à caneta em uma folha plástica sobreposta à placa corial, do contorno e dos marcos anatômicos (sítio de inserção do cordão umbilical, pólo inferior da placenta e eventuais lesões visíveis nas faces fetal e materna). Já a contagem de pontos

(WEIBEL, 1980; HOWARD; REED 2005), foi feita em uma cópia do *tracing* em papel, empregando-se a graticula quadrática de 1:4:16 pontos, com áreas de 1,0, 4,0 e 16 cm², respectivamente, contando-se os pontos sobre a placa corial e, se presentes, sobre a área extra-corial e lesões (WEIBEL, 1980).

Figura 2. Procedimento para aferição da área placentária. A- Fotomacrografia evidenciando a confecção do tracing da placenta; B- desinfecção da folha transparente empregada para registro do tracing da placenta ; C- Procedimento usado para fazer uma cópia do tracing da placenta em papel centimetrado; D- Graticula quadrática integral (WEIBEL, 1980) com três densidades de pontos, especificamente delineada para estimação da área placentária por contagem de pontos.



Fonte: Laboratório de Patologia do HUCAM

Foram contados os pontos minimamente necessários para se obter um coeficiente de erro inferior a 3,0%, registrando-se as contagens em formulário específico. Os únicos valores de referência para o diâmetro médio placentário de acordo com a IG,

provêm do estudo de Boyd e Hamilton (1970), posteriormente utilizados por Benirschke, Kaufmann e Baergen (2006), e são os únicos disponíveis até hoje.

A espessura placentária média foi calculada a partir do volume estimado pelo peso placentário e da área por meio da seguinte fórmula: **peso em g/área m² x 10** (HELLMAN, 1970). Esta dimensão foi escolhida por representar melhor a quantidade funcional do parênquima placentário. Calculou-se ainda, o coeficiente feto/placentário obtido a partir do peso fetal dividido pelo peso placentário (MOLTENI, 1978; SALAFIA; CHARLES; MAAS, 2006).

As dimensões peso, área e espessura placentárias, peso fetal e o coeficiente feto/placenta foram transformados em Escore Z para IG (z/IG), empregando os critérios supracitados e comparando com valores de referência contidos na literatura (BOYD; HAMILTON, 1970; HELLMAN, 1970; SALÁFIA, 2009). Para a avaliação das dimensões fetais e placentárias, foi utilizado o Escore Z, por ser esta uma medida adimensional (média = 0 e desvio padrão = 1), cujos pontos de corte são $-1,28 < z < +1,28$, correspondendo aos percentis 10 e 90, a partir dos quais se definem três categorias de crescimento: pequeno para a idade gestacional (PIG) - $z/IG \leq -1,28$, correspondendo ao percentil 10; adequado para a idade gestacional (AIG) - z/IG entre $-1,28$ e $+1,28$, correspondendo a valores entre os percentis 10 e 90, que demarcam os 80% centrais da distribuição; grande para a idade gestacional (GIG): $z/IG \geq +1,28$, correspondendo ao percentil 90, que demarcam os 10% com maiores valores (FEINSTEIN, 2002).

4.4 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS

Realizou-se abordagem descritiva, incluindo distribuição de frequência para variáveis qualitativas e cálculo de mediana e distância interquartílica para variáveis quantitativas. As variáveis categóricas foram analisadas mediante cálculo de frequência relativa e o teste exato de Fisher foi utilizado para situações em que houve valores esperados menores que 5. O teste qui-quadrado foi utilizado para medir a associação entre as variáveis categóricas independentes e o desfecho dimensões placentárias.

Para as variáveis do estudo que apresentaram significância estatística de 20% no teste qui-quadrado, foi calculado o odds ratio bruto e ajustado pelo modelo de regressão logística binária uni e multivariada. Só foram apresentados os odds ratios ajustados das variáveis que permanecerem no modelo final. O nível de significância final considerado foi de 5%. Os dados foram analisados utilizando o software estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 24.0.

4.5 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Por tratar-se de análise de dados secundários e não identificáveis, não houve necessidade de termo de consentimento escrito. Entretanto, o estudo foi autorizado pela direção do HUCAM e os dados coletados foram mantidos em confidencialidade. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCAM/UFES sob o número 2.518.900/2018 (ANEXO 2).

5 RESULTADOS

Foram identificadas 187 casos de gestantes com requisições de exame dos anexos fetais durante o período do estudo e, após exclusões devido à problemas técnicos dos espécimes, a amostra final foi constituída por 122 casos (65,2%). A comparação dos casos incluídos e excluídos da série mostrou que não houve diferenças entre as variáveis, como idade materna, etnia, escolaridade, paridade, estado imunológico e morfologia fetal.

A casuística foi composta predominantemente por mulheres com mediana de idade de 28 anos (distância interquartilica - DQ = 24-32), 81,9% com pelo menos uma gestação anterior (100/122); 66,4% realizaram seis ou mais consultas de pré-natal (81/122), 33,0% estavam acima do peso ou foram classificadas como obesas (33/100), 66,4% foram diagnosticadas antes da gestação atual (81/122), 55,7% apresentavam critérios definidores de aids (68/122) e 52,4%, carga viral detectável (64/122). IMC foi associado ao peso placentário (p 0,024). Os dados demográficos, clínicos, obstétricos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição das variáveis demográficas e clínicas, dados obstétricos e parto por peso e área de placenta em gestantes infectadas pelo HIV.

Variável	Peso Placentário		P valor**	Área Placentária		P valor**
	PIG n (%)	Não PIG n (%)		PIG n (%)	Não PIG n (%)	
Idade (anos)						
< 36 anos	23 (21,7)	83 (78,3)	0,521	34 (32,1)	72 (67,9)	0,400
36 ou mais	2 (12,5)	14 (87,5)		7 (43,7)	9 (56,3)	
Etnia						
Branco	5 (16,1)	26 (83,9)	0,610	8 (25,8)	23 (74,2)	0,380
Outros	20 (22,0)	71 (78,0)		33 (36,3)	58 (63,7)	
Anos de Estudo						
≤ 4 anos	7 (20,0)	28 (80,0)	0,999	12 (34,3)	23 (65,7)	0,999
> 4 anos	18 (20,7)	69 (79,3)		29 (33,3)	58 (66,7)	
Paridade						
Primeira gestação	7 (31,8)	15 (68,2)	0,154	33 (33,0)	67 (67,0)	0,806
Mais de uma	18 (18,0)	82 (82,0)		8 (36,4)	14 (63,6)	

Pré-natal						
≥ 6 consultas	17 (21,0)	64 (79,0)	0,388	11 (26,8)	30 (73,2)	0,313
< 6 consultas	8 (19,5)	33 (80,5)		30 (37,0)	51 (63,0)	
Uso de Tabaco						
Não	20 (21,7)	72 (78,3)	0,614	32 (34,8)	60 (65,2)	0,664
Sim	5 (16,7)	25 (83,3)		9 (30,0)	21 (70,0)	
Uso de Álcool						
Não	18 (20,0)	72 (80,0)	0,999	33 (36,7)	57 (63,3)	0,280
Sim	7 (21,9)	25 (78,1)		8 (25,0)	24 (75,0)	
Drogas Ilícitas						
Não	25 (22,3)	87 (77,7)	0,212	39 (34,8)	73 (65,2)	0,493
Sim	0 (0,0)	10 (100,0)		2 (20,0)	8 (80,0)	
Pré-eclampsia*						
Não	22 (22,0)	78 (78,0)	0,454	31 (31,0)	69 (69,0)	0,518
Sim	1 (8,3)	11 (91,7)		5 (41,7)	7 (58,3)	
Diabetes gestacional						
Não	25 (21,2)	93 (78,8)	0,713	39 (33,0)	79 (67,0)	0,333
Sim	0 (0,0)	4 (100,0)		2 (50,0)	2 (50,0)	
IMC (kg/m²)*						
Baixo peso	6 (50,0)	6 (50,0)	0,024	4 (33,3)	8 (66,6)	0,262
Peso normal	18 (24,0)	57 (76,0)		28 (37,3)	47 (62,6)	
Sobrepeso	1 (4,0)	24 (96,0)		9 (36,0)	16 (64,0)	
Obesa	0 (0,0)	8 (100,0)		0 (0,0)	8 (100,0)	
ITU						
Não	23 (23,0)	77 (77,0)	0,241	35 (35,0)	65 (65,0)	0,620
Sim	2 (9,1)	20 (90,9)		6 (27,3)	16 (72,7)	
Sífilis						
Não	24 (21,1)	90 (78,9)	0,999	40 (35,1)	74 (64,9)	0,265
Sim	1 (12,5)	7 (87,5)		1 (12,5)	7 (87,5)	
Tipo de Parto						
Vaginal	5 (23,8)	16 (76,2)	0,767	11 (52,4)	10 (47,6)	0,203
Cesária	20 (19,8)	81 (80,2)		70 (69,3)	31 (30,7)	

*Valores ausentes; **Teste Exato de Fisher ou qui-quadrado¹ ITU: infecção do trato urinário, IMC: Índice de massa corpórea.

Os dados relacionados à infecção pelo HIV na gestante estão apresentados na Tabela 3. A mediana da contagem de linfócitos T-CD4+ foi de 441 (DQ = 303 - 620). Foi detectada contagem abaixo de 350 células por mm³ de sangue em 42 casos e abaixo de 200 em 16 casos. A mediana da CV foi de 601 (DQ = 1 - 6.765), dentre as mulheres que tinham carga viral detectável, a mediana foi 2.027,5 (DQ = 618,5 –

26.849). Foi observada CV igual ou acima de 1.000 cópias por ml em 47,5% (58/122) e indetectável em 34,4% (42/122) casos.

Em relação à TARV recebida durante a gestação, 86,8% das gestantes (106/122) receberam algum antirretroviral e, destas, 8,4% receberam monoterapia com Zidovudina (AZT) (9/106), 1,8% receberam terapia dupla (2/106) e 89,6% (95/106) receberam TARV de alta potência. Destas, 89,5% (85/95) receberam TARV baseada em IP e 10,5% (10/95) sem IP. Dentre as 16 gestantes que não receberam TARV durante o pré-natal (13,1%), três não receberam AZT endovenoso durante o parto (18,7%). Entre as 16 pacientes que não receberam TARV, quatro não fizeram pré natal e oito foram diagnosticadas no final da gestação (Tabela 3).

Também na Tabela 3, o peso placentário PIG foi observado em 25 casos (20,5%), AIG em 96 (78,7%) e GIG em somente 1 caso (0,8%). A média observada do peso placentário foi de $364,5 \pm 88,3$ g, variando de 84 a 569g. O escore z/IG do peso da placenta variou de -3,4 a 1,9. Foi possível avaliar a espessura placentária em 122 casos, variando entre 8,0 e 28,0 milímetros, com média $18 \pm 3,4$ mm. O escore z/IG da espessura variou de -2,7 a 3,3. A espessura PIG ocorreu em 9,3% dos casos (12/122). Em 15,6% dos casos (19/122) houve ocorrência de espessura GIG.

A aferição da área placentária identificou valores entre 107 e 290 cm², com média $205,7 \pm 41,3$ cm². O escore z/IG da área placentária variou de -2,7 a 0,8. A área PIG foi identificada em 33,6% dos casos (41/122), acima dos valores de referência esperado de 10% (BOYD; HAMILTON, 1970; FEINSTEIN, 2002), correspondendo a um Incremento Direto (ID) de 23,6%. Não houve ocorrência de área placentária GIG.

Em relação aos dados placentários, foi observado que a espessura PIG esteve associada ao peso placentário PIG ($p < 0,001$) mas não a área PIG ($p = 0,383$). Área placentária PIG foi associada ao peso placentário PIG ($p < 0,001$). Além disso, o peso ao nascer AGA foi associado a um peso placentário não PIG (85,9%) em comparação ao peso ao nascer PIG (14,1%).

Tabela 3. Distribuição das características da infecção pelo HIV em gestantes e dimensões placentárias por peso peso e área de placenta PIG e não PIG.

Variável	Peso Placentário		P valor**	Área Placentária		P valor**
	PIG n (%)	Não PIG n (%)		PIG n (%)	Não PIG n (%)	
Diagnóstico HIV/Aids						
Antes da gestação	17 (21,0)	64 (79,0)	0,999	27 (33,3)	54 (66,7)	0,999
Durante a gestação	8 (19,5)	33 (80,5)		14 (34,1)	27 (65,9)	
Critério HIV/Aids						
Infecção pelo HIV	11 (20,8)	42 (79,2)	0,822	17 (32,1)	36 (67,9)	0,847
Aids	14 (20,3)	55 (79,7)		24 (34,8)	45 (65,2)	
LT-CD4+						
< 200 cópias	5(31,3)	11(68,8)	0,450	6 (37,5)	10 (62,5)	0,999
200 a 499 cópias	9 (16,7)	45 (83,3)		13 (24,1)	41 (75,9)	
≥ 500 cópias	11(21,2)	41(78,8)		22 (42,3)	30 (57,7)	
LT-CD4+						
≤ 350 cópias	10 (23,8)	32 (76,2)	0,637	14 (33,3)	28 (66,7)	0,086
> 350 cópias	15 (18,8)	65 (81,3)		27 (33,7)	53 (66,3)	
Carga Viral						
Indetectável	9 (21,4)	33 (78,6)	0,999	16 (38,1)	26 (61,9)	0,546
Detectável	16 (20,0)	64 (80,0)		25 (31,2)	55 (68,8)	
Início da TARV						
Sem TARV	4 (25,0)	12 (75,0)	0,437	3 (30,0)	7 (70,0)	0,999
Antes da gestação	6 (16,2)	31 (83,8)		13 (34,2)	25 (65,8)	
Durante a gestação	15 (21,7)	54 (78,3)		25 (33,8)	49 (66,2)	
inibidor de protease						
Não	9 (25,0)	27 (75,0)	0,798	15 (48,4)	16 (51,6)	0,049
Sim	16 (18,6)	70 (81,4)		26 (28,6)	65 (71,4)	
Espessura Placentária						
PIG	5 (83,3)	7 (16,7)	< 0,001	2 (33,3)	4 (66,7)	0,383
AIG	20 (22,0)	71 (78,0)		30 (30,9)	67 (69,1)	
GIG	0 (0,0)	19 (100,0)		9 (47,4)	10 (52,6)	
Área Placentária						
PIG	19 (46,3)	22 (53,7)	< 0,001	-	-	-
AIG	6 (7,4)	75 (92,6)		-	-	-
Peso Placentário						
PIG	-	-	-	6 (24,0)	19 (76,0)	
AIG	-	-	-	74 (77,1)	22 (22,9)	< 0,001
GIG	-	-	-	1 (100,0)	0 (0,0)	

*Teste Exato de Fisher ou qui-quadrado; TARV – terapia antirretroviral; PIG – pequeno para a idade gestacional; AIG – adequado para a idade gestacional; GIG – grande para a idade gestacional;LT- linfócito T

A Tabela 4 descreve os dados fetais, desfecho da criança e transmissão vertical do HIV. Houve predominância de sexo feminino em 53,3 dos casos (65/122) e apgar no primeiro minuto de sete ou mais em 113 dos 122 casos (92%).

A internação em unidade de terapia intensiva neonatal ocorreu em 22,1% dos casos (27/122) e destes, 51,8% eram prematuros. Dentre os seis casos em que houve transmissão vertical do HIV (4,9%), em quatro ocorreu área placentária PIG (66,7%) e em um caso verificou-se, concomitantemente, ocorrência de PIG para peso fetal, peso placentário e área de placenta.

O óbito perinatal foi o resultado observado em 4,1% das gestações (5/122), a morte fetal ocorreu em dois casos e a neonatal em três. Houve um caso de septicemia na condição pré-termo, um caso de feto a termo, cuja morte ocorreu em outra instituição e não pôde ser avaliada, e um caso de corioamnionite devido à ruptura prematura de membranas em um feto prematuro.

O peso da criança ao nascer $\geq 2.500\text{g}$ e o peso fetal AIG estão associados ao peso placentário não PIG e à área placentária não PIG. O peso fetal ao nascer foi avaliado em todos os casos, variando de 374 a 5015g, com média $2821,1 \pm 678,2\text{g}$. O escore z/IG do peso fetal variou de -6,2 a 5,3. O peso fetal PIG foi verificado em 19,7% dos casos (24/122). Foi observado feto GIG em seis casos.

O peso ao nascer AIG foi associado a uma área placentária não PIG (70,7%) em comparação com o peso ao nascer PIG (29,3%) (Tabela 4).

Dentre os 41 casos de área placentária PIG, ocorreram 14 casos de peso fetal PIG (34,1%); dentre os seis casos de espessura PIG, houve ocorrência de dois casos de peso fetal PIG (33,3%), e dos 25 casos de peso placentário PIG, observaram-se 12 casos de peso fetal PIG (48%).

Tabela 4. Distribuição das variáveis fetais, desfecho perinatal e transmissão vertical em crianças nascidas de gestantes infectadas pelo HIV por peso peso e área de placenta PIG e não PIG.

Variável	Peso Placentário		P valor**	Área Placentária		P valor**
	PIG n (%)	Não PIG n (%)		PIG n (%)	Não PIG n (%)	
Sexo fetal						
Masculino	9 (15,8)	48 (84,2)	0,266	19 (33,3)	38 (66,7)	0,999
Feminino	16 (24,6)	49 (75,4)		22 (33,8)	43 (66,2)	
Apgar 1º minuto**						
Menor que 7	2 (28,6)	5 (71,4)	0,426	4 (44,4)	5 (55,6)	0,483
7 ou mais	22 (19,5)	91 (80,5)		37 (32,7)	76 (67,3)	
IG ao nascer						
Até 36 semanas	6 (31,6)	13 (68,4)	0,219	8 (42,1)	11 (57,9)	0,433
37 ou mais	19 (18,4)	84 (81,6)		33 (32,0)	70 (68,0)	
Morte da criança						
Sim	2 (40,0)	3 (60,0)	0,271	40 (34,2)	77 (65,8)	0,662
Não	23 (19,7)	94 (80,3)		1 (20,0)	4 (80,0)	
Peso fetal ao nascer						
<2500 gramas	13 (48,1)	14 (51,9)	<0,001	14 (51,9)	13 (48,1)	0,036
>=2500 gramas	12 (12,6)	83 (87,4)		27 (28,4)	68 (71,6)	
Peso fetal ao nascer/IG						
PIG	12 (50,0)	12 (50,0)	0,001	14 (58,3)	10 (41,7)	0,006
AIG	13 (14,1)	79 (85,9)		27 (29,3)	65 (70,7)	
GIG	0 (0,0)	6 (100,0)		0 (0,0)	6 (100,0)	
HIV na criança (TV)						
Negativo	24 (20,7)	92 (79,3)	0,999	37 (31,9)	79 (68,1)	0,097
Positivo	1 (16,7)	5 (83,3)		4 (66,7)	2 (33,3)	

*Teste Exato de Fisher ou qui-quadrado; IG – idade gestacional;TV – transmissão vrtical; PIG – pequeno para a idade gestacional.

O desfecho gestacional observado nesse estudo incluiu 15,6% (19/122) de gestações com terminação pré-termo e 84,4% a termo (103/122). Em relação à classificação da IG na terminação segundo estado imunológico materno, foi observado 73,7% de casos de nascimento pré-termo em filhos de gestantes com critério para aids (14/19).

Nas tabelas 5 e 6, estão apresentadas as variáveis maternas e fetais distribuídas por nascimento termo, pré-termo total, pré-termo espontâneo e iatrogênico. Houve significância estatística na associação com: ter realizado menos de seis consultas no pré-natal, Apgar no 1º minuto igual ou inferior a seis, idade materna igual ou acima de 36 anos de idade, ter iniciado a TARV antes da gestação e ausência de TARV na gestação. Avaliando separadamente o nascimento pré-termo espontâneo, também houve associação com ausência de TARV na gestação. Para o nascimento pré-termo iatrogênico, foi verificada associação estatisticamente significativa somente com a variável idade materna igual ou acima de 36 anos de idade.

Tabela 5. Distribuição de nascimento pré-termo por variáveis maternas em gestantes infectadas pelo HIV.

Variáveis	Pré-termo n (%)	Termo n (%)	P valor*	NPE N (%)	P valor*	NPI N (%)	P valor*
Faixa etária							
< 36 anos	13 (12,3)	93 (87,7)	<0,001	9 (8,8)	<0,001	4 (4,1)	<0,001
≥36 anos	6 (37,5)	10 (62,5)		4 (28,6)		2 (16,7)	
IMC¹							
Magreza**	1 (8,3)	11(91,7)	0,694	1 (8,3)	0,627	0 (0,0)	0,472
Normal	13 (17,6)	61(82,4)		10 (14,1)		3 (4,7)	
Sobrepeso	4 (16,0)	21 (84,0)		1 (4,5)		3 (12,5)	
Obesidade	0 (0,0)	8 (100,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
Paridade							
Mais de uma	17 (17,0)	83 (83,0)	0,521	12 (12,6)	0,458	5 (5,7)	0,999
1ª gestação	2 (9,1)	20 (90,9)		1 (4,8)		1 (4,8)	
Pré Natal							
< 6 consultas	11(26,8)	30 (73,2)	0,017	9 (23,1)	0,009	2 (6,3)	0,571
≥ 6 consultas	8 (9,9)	73 (90,1)		4 (5,2)		4 (5,2)	
Tabaco							
Não	13 (14,1)	79 (85,9)	0,307	9 (10,2)	0,511	4 (4,8)	0,627
Sim	6 (20,0)	24(80,0)		4 (14,3)		2 (7,7)	
Droga ilícita							
Sim	2 (20,0)	8 (80,0)	0,654	2 (20,0)	0,311	0 (0,0)	0,999
Não	17 (15,2)	95 (84,8)		11 (10,4)		6 (5,9)	
Anemia							
Não	13 (14,8)	75 (85,2)	0,142	8 (9,6)	0,131	5 (6,3)	0,999
Sim	6 (27,3)	16 (72,7)		5 (23,8)		1 (5,9)	
ITU							
Não	16 (16,0)	84 (84,0)	0,539	11 (11,6)	0,999	5 (5,6)	0,999

Sim	3 (13,6)	19 (86,4)		2 (9,5)		1 (5,0)	
Diabetes							
Não	18 (15,4)	99 (84,6)	0,578	13 (11,6)	0,999	5 (4,8)	0,251
Sim	1 (20,0)	4 (80,0)		0 (0,0)		1 (20,0)	
Sífilis							
Não	18 (15,9)	95 (84,1)	0,576	12 (11,2)	0,999	6 (5,9)	0,999
Sim	1 (11,1)	8 (88,9)		1 (11,1)		0 (0,0)	

*Teste Exato de Fisher ou qui-quadrado; ¹Valores ausentes; NPE: Nascimento pré-termo espontâneo; NPI: Nascimento pré-termo iatrogênico; IMC: Índice de massa corporal; ITU: Infecção do trato urinário.

Tabela 6. Distribuição de nascimento pré-termo por características da infecção pelo HIV em gestantes e variáveis fetais.

Variáveis	Pré-termo n (%)	Termo n (%)	P valor**	NPE n (%)	P valor**	NPI n (%)	P valor**
Critério HIV/Aids							
HIV	5 (9,4)	48 (90,6)	0,132	4 (7,7)	0,379	1 (2,0)	0,220
Aids	14 (20,3)	55 (79,7)		9 (14,1)		5 (8,3)	
Início TARV							
Sem TARV	5 (31,3)	11 (68,8)	0,042	5 (31,3)	0,001	0 (0,0)	0,999
Pré-gestação	8 (21,6)	29 (78,4)		6 (17,1)		2 (6,5)	
Na gestação	6 (8,7)	63 (91,3)		2 (3,1)		4 (6,0)	
TARV Alta Potência							
Sim	13 (13,8)	81 (86,2)	0,242	7 (8,0)	0,047	6 (6,9)	0,999
Outro esquema*	1 (9,1)	10 (90,9)		1 (9,1)		0 (0,0)	
Sem TARV	5 (29,4)	12 (70,6)		5 (29,4)		0 (0,0)	
Uso de IP							
Não	3 (9,7)	28 (90,3)	0,396	3 (9,7)	0,999	0 (0,0)	0,335
Sim	16 (17,6)	75 (82,4)		10 (11,8)		6 (7,4)	
Carga viral							
Indetectável	9 (21,4)	33 (78,6)	0,293	6 (15,4)	0,356	3 (8,3)	0,394
Detectável	10 (12,5)	70 (87,5)		7 (9,1)		3 (4,1)	
LT CD4+							
< 200	4 (25,0)	12 (75,0)	0,371	2 (14,3)	0,589	2 (14,3)	0,334
200 a 499	6 (11,1)	48 (88,9)		4 (7,7)		2 (4,0)	
500 ou mais	9 (17,3)	43 (82,7)		7 (14,0)		2 (4,4)	

Apgar 1º min.							
< 7	6 (66,7)	3 (33,3)		5 (62,5)		1 (25,0)	
7 ou mais	13 (11,5)	100 (88,5)	<0,001	8 (7,4)	<0,001	5 (4,8)	0,205
Sexo fetal							
Masculino	9 (15,8)	48 (84,2)	0,573	6 (11,1)	0,999	3 (5,9)	0,999
Feminino	10 (15,4)	55 (84,6)		7 (11,3)		3 (5,2)	

*Monoterapia com AZT ou Terapia dupla; **Teste Exato de Fisher ou qui-quadrado; NPE: Nascimento pré-termo espontâneo; NPI: Nascimento pré-termo iatrogênico; IP = Inibidor de Protease; TARV = Terapia antirretroviral; min. = minuto.

Dentre os seis casos de parto pré-termo iatrogênico observados nesta casuística, três ocorreram devido a pré-eclampsia grave, um esteve associado a coma materno, em um caso houve ocorrência de diástole zero na ultrassonografia fetal com dopler e, em um caso, houve presença de placenta prévia total e óbito fetal. A presença de critério para aids na gestante foi identificado em cinco casos de parto pré-termo iatrogênico. Receberam atenção em unidade de terapia intensiva neonatal 22,1% dos casos (27/122) e, destes, 51,8% (14/27) foram nascimentos pré-termo.

A tabela 7 apresenta a análise multivariada entre as variáveis nascimento pré-termo, nascimento pré-termo espontâneo (NPE), nascimento pré-termo iatrogênico (NPI) e as variáveis que permaneceram no modelo. Na análise multivariada da associação entre os casos de nascimento pré-termo com as variáveis que obtiveram valor de p abaixo de 20% (Tabela 7), observou-se uma redução de 74% na probabilidade de nascimento pré-termo em mulheres que realizaram seis ou mais consultas de pré-natal ($p = 0,046$), houve 93% menos probabilidade em recém-nascidos com apgar igual ou acima de sete ($p = 0,004$). Para mulheres com 36 ou mais anos de idade, identificou-se 5,7 vezes mais probabilidade de nascimento pré-termo quando comparadas àquelas com até 35 anos. Nas pacientes com critérios definidores de aids, houve 3,7 vezes mais probabilidade de ocorrência de nascimento pré-termo.

Tabela 7. Associação entre o nascimento pré-termo e as variáveis que permaneceram no modelo final de regressão logística

Desfecho	Variáveis independentes	P valor*	OR ajustado (IC 95%)	
Pré-termo	Critério Materno	HIV	-	1
		Aids	0,131	3,66 (0,68-19,67)
	Pré-natal	< 6 consultas	-	1
		≥ 6 consultas	0,046	0,26 (0,07-0,98)
	Anemia	Não	-	1
		Sim	0,790	1,24 (0,26-5,85)
	Apgar no 1º minuto	< 7	-	1
		≥ 7	0,004	0,07 (0,01 – 0,42)
	Idade materna	< 36 anos	-	1
		≥ 36 anos	0,044	5,66 (1,05-30,62)
Início da TARV	Sem TARV	-	1	
	Antes gestação	0,290	0,30 (0,03-2,80)	
	Durante a gestação	0,120	0,21 (0,03-1,50)	
NPE	TARV de Alta Potência	Não**	-	1
		Sem TARV	0,999	0,00 (0,00)
		Sim	0,739	2,56 (0,01-64,69)
	Pré-natal	< 6 consultas	-	1
		≥ 6 consultas	0,066	0,21 (0,04-1,11)
	Anemia	Não	-	1
		Sim	0,774	1,31 (0,20-8,43)
	Apgar no 1º min,	6 ou menos	-	1
		7 ou mais	0,004	0,04 (0,01-0,37)
	Idade materna	< 36 anos	-	1
≥ 36 anos		0,098	5,87 (0,72-47,55)	
Início da TARV	Sem TARV	-	1	
	Antes gestação	0,999	0,00 (0,00)	
	Durante a gestação	0,999	0,00 (0,00)	
NPI	Idade materna	< 36 anos	-	1
		≥ 36 anos	0,098	4,65 (0,75-28,65)

* Regressão logística multivariada; **Monoterapia ou esquema com dois antirretrovirais; NPE: Nascimento pré-termo espontâneo; NPI: Nascimento pré-termo iatrogênico; TARV = Terapia antirretroviral; min. = minuto; OR - Odds Ratio; (1) Categoria de referência

As variáveis peso, área e espessura placentária foram analisadas em modelo de análise multivariada com as variáveis que permaneceram no modelo estatístico. A associação do peso de placenta por IG com as variáveis que permaneceram no modelo final de regressão logística estão apresentadas na tabela 8, com diferenças estatisticamente significantes observadas entre peso placentário PIG e espessura

PIG ($p = 0,003$) e entre peso placentário e área placentária ($p = 0,001$). Dos 92 recém nascidos com peso AGA, em 75 casos (81,5%) as mães usaram terapia antirretroviral de alta potência ou HAART (do inglês *Highly active antiretroviral therapy*), seis receberam terapia mono ou dupla (6,5%) e 11 não receberam ARV (12,0%). Em relação aos recém-nascidos com peso PIG, 17 mães usaram HAART (70,8%), 5 usaram terapia mono ou dupla (20,8%) e duas não utilizaram ARV (8,3%). Entre os seis fetos com peso GIG, três gestantes receberam HAART (50,0%). Observou-se associação estatisticamente significativa na análise multivariada entre a área placentária AIG e o uso de IP ($p = 0,047$, OR = 0,34 [0,12–0,98]) e entre o peso placentário AIG e a área AIG ($p = <0,001$, OR = 0,11 [0,04–0,35]).

Tabela 8. Associação do peso de placenta por idade gestacional com as variáveis que permaneceram no modelo final de regressão logística.

Variável	Peso Placentário		OR Bruto (IC 95%)	p valor*	OR Adjustado (IC 95%)	p valor**
	PIG n (%)	Não PIG n (%)				
Espessura Placentária						
PIG	5 (83,3)	7 (16,7)	1		1	
AIG	20 (22,0)	71 (78,0)	0,39 (0,11-1,38)	0,145	0,19 (0,02-0,57)	0,010
GIG	0 (0,0)	19 (100,0)	0,00 (0,00-)	0,998	0,00 (0,00-)	0,998
Área Placentária						
PIG	19 (46,3)	22 (53,7)	1		1	
AIG	6 (7,4)	75 (92,6)	0,09 (0,03-0,26)	< 0,001	0,05 (0,01-0,21)	< 0,001
Peso fetal ao nascer						
<2500 gr	13 (48,1)	14 (51,9)	1		1	
≥2500 gr	12 (12,6)	83 (87,4)	0,16 (0,06-0,41)	< 0,001	0,32 (0,09-1,18)	< 0,001
Peso fetal ao nascer/IG						
PIG	12 (50,0)	12 (50,0)	1		1	
AIG	13 (14,1)	79 (85,9)	0,17 (0,06-0,44)	< 0,001	0,52 (0,14-1,96)	0,337
GIG	0 (0,0)	6 (100,0)	0,00 (0,00-)	0,999	0,00 (0,00)	0,999

*Teste Exato de Fisher ou qui-quadrado; **Regressão logística multivariada; p- Valor de p; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confiança; IG: Idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional, GIG = grande para idade gestacional, AIG = adequado para idade gestacional.

Foi realizada, ainda, a análise multivariada entre as variáveis que permaneceram no modelo e a área placentária (Tabela 9). Houve associação entre área placentária PIG e uso de IP ($p = 0.047$) e entre área e peso placentário PIG ($p = <0,001$).

Tabela 9. Associação da área placentária por idade gestacional com as variáveis que permaneceram no modelo final de regressão logística.

Variável	Área Placentária		OR Bruto (IC 95%)	P valor**	OR Adjustado (IC 95%)	P valor***
	PIG n (%)	Não PIG n (%)				
LT-CD4+						
≤ 350 cópias	14 (33,3)	28 (66,7)	1		1	
> 350 cópias	27 (33,7)	53 (66,3)	1,02 (0,46-2,25)	0,086	1,06 (0,40-2,85)	0,905
Uso de IP						
Não	15 (48,4)	16 (51,6)	1		1	
Sim	26 (28,6)	65 (71,4)	0,43 (0,18-0,99)	0,049	0,34 (0,12-0,98)	0,047
Peso Placentário						
PIG	19 (76,0)	6 (24,0)	1		1	
AIG	22 (22,9)	74 (77,1)	0,09 (0,03-0,26)	< 0,001	0,11 (0,04-0,35)	< 0,001
GIG	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,00-)	0,999	0 (0,00-)	0,999
Peso fetal ao nascer						
<2500 gr	14 (51,9)	13 (48,1)	1	0,036	1	
≥2500 gr	27 (28,4)	68 (71,6)	0,37 (0,15-0,89)		0,72 (0,21-2,51)	0,605
Peso fetal ao nascer/IG						
PIG	14 (58,3)	10 (41,7)	1		1	
AIG	27 (29,3)	65 (70,7)	0,30 (0,12-0,75)	0,006	0,65 (0,19-2,22)	0,497
GIG	0 (0,0)	6 (100,0)	0 (0,00-)	0,999	0 (0,00-)	0,999
HIV na criança (TV)						
Negativo	37 (31,9)	79 (68,1)	1		1	
Positivo	4 (66,7)	2 (33,3)	4,27 (0,75-24,37)	0,097	5,62 (0,63-37,8)	0,076

*Casos faltantes; **Teste Exato de Fisher ou qui-quadrado; ***Regressão logística multivariada; p-Valor de p; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confiança; IG: Idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional, GIG = grande para idade gestacional, AIG = adequado para idade gestacional.

A Tabela 10 descreve a distribuição do peso fetal e das dimensões placentárias categorizados como PIG, AIG e GIG, por estado imunológico materno, uso de TARV

de alta potência e uso de inibidor de protease. Foi observada diferença estatisticamente significativa na relação entre peso fetal ao nascer por IG PIG e uso de TARV de alta potência ou uso de monoterapia com AZT / terapia dupla.

Tabela 10. Associação do peso fetal e dimensões placentárias com critério imunológico materno e TARV de alta potência.

Variável	Total		Diagnóstico Materno				Valor p*	TARV de Alta Potência								Valor p*			
			HIV		AIDS			SIM		NÃO**		SEM ARV		SEM IP			IP		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total	122	100,0	53	43,4	69	56,6		95	77,9	11	9,0	16	13,1	31	25,4	91	74,6		
Peso fetal ao nascer/ IG																			
PIG	24	19,7	11	45,8	13	54,2		17	70,8	5	20,8	2	8,3	8	33,3	16	66,7		
AIG	92	75,4	38	41,3	54	58,7	0,552	75	81,5	6	6,5	11	12,0	20	21,7	72	78,3	0,150	
GIG	6	4,9	4	66,7	2	33,3		3	50,0	0	0,0	3	50,0	3	50,0	3	50,0		
Peso placentário																			
PIG	25	20,5	11	44,0	14	56,0		18	72,0	3	12,0	4	16,0	7	28,0	18	72,0		
AIG	96	78,7	42	43,8	54	56,3	0,999	77	79,4	8	8,2	12	12,4	24	25,0	72	75,0	0,850	
GIG	1	0,8	0	0,0	1	100,0		1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0		
Área Placentária																			
PIG	41	33,6	17	41,5	24	58,5		31	75,6	5	12,2	5	12,2	16	19,8	65	80,2		
AIG	81	66,4	36	44,4	45	55,6	0,847	64	79,0	6	7,4	11	13,6	15	36,6	26	63,4	0,051	
GIG	0	0,0	0	0,0	0	0,0		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Espessura Placentária																			
PIG	12	9,8	3	25,0	9	75,0		9	75,0	0	0,0	3	25,0	3	25,0	9	75,0		
AIG	91	74,6	42	46,2	49	53,8	0,399	70	76,9	11	12,1	10	11,0	24	26,4	67	73,6	0,939	
GIG	19	15,6	8	42,1	11	57,9		16	84,2	0	0,0	3	15,8	4	21,1	15	78,9		
Coefficiente Placenta/Feto																			
PIG	13	10,7	5	38,5	8	61,5		11	84,6	1	7,7	1	7,7	16	27,1	43	72,9		
AIG	59	48,3	26	44,1	33	55,9	0,932	45	76,3	3	5,1	11	18,6	13	26,0	37	74,0	0,794	
GIG	50	41,0	22	44,0	28	56,0		39	78,0	7	14,0	4	8,0	2	15,4	11	84,6		

*Teste de Fisher ou Qui-quadrado; ** Monoterapia com AZT e terapia dupla; IG: Idade gestacional; PIG: pequeno, AIG adequado, GIG = grande para idade gestacional; IP = Inibidor de Protease; ARV = Antirretroviral; TARV = Terapia Antirretroviral.

6 DISCUSSÃO

Este estudo encontrou uma alta frequência de placentas com peso e área pequenos para idade gestacional (PIG) relacionadas ao peso fetal PIG. Houve associação da área PIG com uso de IP e maior frequência de peso fetal PIG nos casos de peso placentário PIG. O nascimento pré- termo e a morte perinatal foram mais frequentes que na população em geral e houve associação do nascimento pré-termo com número de consultas no pré-natal, idade materna e Apgar menor que sete no primeiro minuto. A restrição do crescimento placentário foi um distúrbio comum provavelmente atribuído ao vírus ou a combinação dos regimes dos antirretrovirais. Estes resultados serão discutidos nos tópicos listados abaixo.

6.1 DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO PLACENTÁRIO E DO PESO FETAL

A partir da avaliação macroscópica dos anexos fetais realizada no presente estudo, foram constatadas significativas associações entre o peso placentário e o peso fetal ao nascer por IG. A ocorrência de 20,5% de placentas com peso PIG (25/122) na presente casuística excedeu a frequência de 10% descrita na literatura médica e esperada para a distribuição gaussiana (BOYD; HAMILTON, 1970; FEINSTEIN, 2002), mas foi semelhante aos 20% (7/35) verificados no estudo de López *et al* (2013) conduzido em Niterói (RJ) em gestantes infectadas pelo HIV e abaixo dos 54,3% de placentas com peso PIG (64/118) em gestantes na Cidade do Cabo que utilizavam predominantemente TARV de alta potência (KALK *et al*, 2017). Outro estudo realizado na Cidade do Cabo, por Isaacs (2006), verificou baixa ocorrência de peso placentário PIG (3,3%) em gestantes infectadas pelo HIV, cujo esquema predominante constituiu-se por monoterapia com AZT somente a partir da 34ª semana gestacional.

No presente estudo, a maioria das gestantes utilizavam TARV de alta potência (95/122) e houve associação entre peso placentário PIG e baixo peso fetal ao nascer (valor de $p \leq 0.001$), diferentemente do estudo realizado por Kalk *et al*

(2017) que, apesar da elevada ocorrência de placentas com peso PIG, observaram fraca correlação com o peso fetal ao nascer.

Com relação à média do peso placentário encontrada neste estudo, o valor médio foi menor que o relatado em outras casuísticas de gestantes infectadas pelo HIV (LOPEZ *et al*, 2013; KALK *et al*, 2017, SCHWARTZ *et al*; 2000, ALGER *et al* 1993). Outros estudos detectaram, ainda, o intrigante achado de placenta com peso médio mais elevado entre mães infectadas pelo vírus quando comparadas às não infectadas e, segundo os autores, essa diferença poderia estar relacionada ao edema placentário ou à infecção placentária (GICHANGI *et al*, 1993; JAUNIAUX *et al*, 1988).

Em relação à área da placenta, trata-se de um marcador de desfecho reprodutivo adverso, de condições e possíveis doenças na vida adulta, e configura-se em um determinante independente do crescimento fetal, conforme a hipótese de Barker (BARKER *et al*, 2010). Nesse sentido, a ocorrência de 33,6% de área placentária PIG pode sinalizar que alguma agressão ou falha de adaptação ocorreram precocemente, pois a área reflete o crescimento lateral da placenta, que é predominantemente realizado no primeiro e segundo trimestres gestacionais (SALAFIA; CHARLES; MAAS, 2006).

Além disso, o uso de esquemas com inibidores de protease esteve significativamente associado com a ocorrência de área placentária PIG no presente estudo, o que sugere um possível efeito precoce sobre o crescimento lateral da placenta. Entretanto, não houve associação estatística com o estado imunológico materno. Não foram identificados outros estudos com análise da dimensão área placentária em gestantes infectadas pelo HIV e sob uso de esquemas com inibidores de protease. O escore z/IG da área placentária foi inferior aos dados descritos na literatura para pacientes não infectados pelo HIV (BOYD; HAMILTON, 1970; BENIRSCHKE; KAUFMANN; BAERGEN, 2006), entretanto, não foi verificada associação da área com comorbidades não associadas ao HIV neste estudo.

Em estudo de Baptiste-Roberts *et al* (2008), com dados de grande casuística do *National Collaborative Perinatal Project*, foi observado que a presença de comorbidade pode desencadear um reflexo de má adaptação ou um mecanismo compensatório, que influencia tanto na redução, como na hipertrofia placentária. Porém, não foram identificados estudos sobre o tamanho da placenta em gestantes infectadas pelo HIV que incluíram a análise da variável área placentária.

Nesse sentido, e de modo inverso ao verificado nas demais dimensões placentárias avaliadas neste estudo, a elevada proporção de espessura placentária GIG, observada em 15,6% dos casos, pode relacionar-se a um possível crescimento adaptativo. Entretanto, a ocorrência de espessura placentária PIG e GIG não variou apreciavelmente na comparação por estado imunológico materno e nem por uso de TARV de alta potência, com e sem IP. A espessura PIG foi similar ao valor de referência (HELLMAN, 1970; FEINSTEIN, 2002).

No tocante à média de espessura placentária, encontrou-se valor semelhante aos 20 milímetros observados em estudo conduzido em Niterói (LOPÉZ *et al*, 2013), diferentemente do verificado por estudo realizado em Nairobi, com placentas significativamente menos espessas em terminações pré-termo de gestantes infectadas pelo vírus quando comparadas às mulheres não infectadas com parto pré-termo (OBIMBO *et al*, 2019). Em estudo realizado em São Paulo por Lopes *et al* (2007), não foi identificada alteração significativa na espessura placentária de 109 gestantes sob terapia antirretroviral combinada.

Avaliou-se também o peso fetal ao nascer em todos os casos e, quando ajustado ao escore z/IG do peso fetal, observou-se um importante achado de menos 207,5g em relação ao peso ideal na IG de 40,5 semanas pós-menstruais (GARDOSI; FRANCIS, 2009). O peso fetal PIG verificado de 19,7% foi superior à ocorrência verificada em outros estudos com gestantes infectadas pelo HIV: 10% (11/109) em casuística de São Paulo (LOPES *et al*, 2007), 16,6% (393/2368) em estudo realizado na África do Sul (NDIRANGU *et al*, 2012) e para a população do estado do Espírito Santo (BRASIL, 2016). Houve, ainda, ocorrência de peso fetal PIG em 33,3% dos casos de

gestantes usuárias de drogas ilícitas (3/9), superior aos 25% relatados em grupo similar em São Paulo (2/8) (LOPES *et al*, 2007).

Quanto ao estado imunológico materno, os dados deste estudo não corroboram a hipótese de peso fetal PIG mais frequente nos casos de aids (RYDER *et al*, 1989; COLEY *et al*, 2001; AARON *et al*, 2012), com elevada carga viral e imunossupressão (IQBAL *et al*, 2010; CAILHOL *et al*, 2009; STRATTON *et al*, 1999; AARON *et al*, 2012), o que traduziria uma inabilidade do organismo materno em prover um suprimento adequado ao feto (MINKOFF *et al*, 1990).

Quando avaliado o uso de TARV de alta potência, foi identificada diferença estatisticamente significativa, indicando maior proporção de peso fetal ao nascer AIG entre as mulheres em que foi administrada TARV de alta potência, diferentemente do que foi observado por Chen *et al* (2012) que verificaram associação entre peso fetal PIG e uso de TARV de alta potência.

Apesar da elevada proporção de fetos com peso ao nascer PIG (19,7%) neste estudo, quando o esquema de ARV foi categorizado por presença de IP, não houve diferença estatística, de maneira diferente ao verificado no estudo realizado por Snijdwind *et al* (2018), que identificou maior risco para crescimento fetal restrito em gestantes que utilizaram regimes baseados em IP iniciados previamente à gestação e no estudo conduzido por Van der Merwe *et al* (2011) que apontou associação entre a ocorrência de feto com peso ao nascer PIG e uso de esquemas com IP.

6.2 CONCOMITÂNCIA DOS DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO PLACENTÁRIO E DO PESO FETAL

O crescimento placentário ocorre mais precocemente que o fetal, de modo que, ao final do segundo trimestre, as dimensões da placenta atingem 52% do peso, 61% da área e 90% da espessura do seu potencial, em comparação com apenas 32% do peso fetal (BOYD; HAMILTON, 1970; HELLMAN, 1970; SALAFIA *et al*, 2009). Por esta razão, ao se analisar um conjunto de casos nascidos em diferentes idades

gestacionais, serão observados mais distúrbios do crescimento placentário do que fetais, como demonstrou-se neste estudo.

Na análise multivariada do peso da placenta e peso fetal, no presente estudo, não houve significância na relação entre peso placentário PIG e peso fetal ao nascer PIG, de modo semelhante à correlação entre área placentária PIG e peso fetal ao nascer PIG. Entre os casos de peso fetal PIG houve ocorrência de 50% de peso placentário PIG (12/24) e de 58,3% de área placentária PIG (14/24). Estes achados podem indicar que o peso e a área placentários PIG precedem o distúrbio do crescimento fetal e, portanto, podem predizê-lo, consubstanciando a proposta de aferição da área e volume placentários no segundo trimestre como marcadores de possível agressão precoce e como fatores preditores de morbidade perinatal (EGBOR *et al*, 2006).

O peso ao nascer AIG foi associado a um peso placentário não PIG (85,9%) em comparação ao peso ao nascer PIG (14,1%). O peso ao nascer AIG foi associado a uma área placentária não PIG (70,7%) em comparação com o peso ao nascer PIG (29,3%). Uma implicação importante é que os distúrbios do crescimento placentário constituem marcadores mais sensíveis das agressões. Em contrapartida, uma restrição de crescimento placentário pode não ser concomitante à restrição de crescimento fetal, seja porque o feto otimizou seu crescimento ou porque o parto foi antecipado. Uma evidência deste importante fenômeno foi o achado de restrição de crescimento fetal em filhos de gestantes infectadas pelo HIV apenas após a IG 38 spm (KALANDA *et al*, 2005).

De fato, alguns estudos já tentam operacionalizar este conhecimento, introduzindo a avaliação da área e espessura placentárias no exame ultrassonográfico do segundo trimestre, considerando que uma placenta pequena seria marcador de mau prognóstico gestacional e preditora de pré-eclampsia (EGBOR *et al*, 2006) ou de morbidade perinatal.

Além disso, já demonstrou-se que o volume placentário estimado por avaliação ultrassonográfica no segundo trimestre precede e pode prever o peso da placenta e o peso do feto ao nascimento (SALAVATI *et al*, 2016). O exame

anatomopatológico dos anexos fetais é importante para fornecer informações adicionais para a avaliação do desenvolvimento dos anexos fetais e identificação de possível distúrbio do crescimento fetal intrauterino e pós natal (ISMAIL *et al*, 2019). Foi realizada ultrassonografia fetal em 95,9% (117/122) das gestantes do presente estudo retrospectivo, entretanto, não foi registrada nos prontuários a avaliação do crescimento da espessura placentária.

6.3 DESFECHO REPRODUTIVO ADVERSO

6.3.1 Desfecho materno e gestacional

O perfil sociodemográfico das gestantes infectadas pelo HIV demonstrado no presente estudo revela vulnerabilidades que permitem caracterizá-las como “*grupo de risco*” para desfecho reprodutivo adverso, semelhante ao observado em outros estudos conduzidos no Espírito Santo (MIRANDA *et al*, 2005; DO PRADO *et al*, 2018) e em outros estados do Brasil (LOPES *et al*, 2007; MELO *et al*, 2018). Nesse contexto, é imperativo não somente conhecer os fatores de risco como idade materna e alterações do IMC e realizar as intervenções correspondentes a eles, mas também promover a atenção integral a todos os conceitos dessas mulheres, infectados e não infectados, realizando estrito controle do crescimento (FAUSTO *et al*, 2011; LARTEY *et al*, 2014).

Em relação à elevada ocorrência de cesariana observada neste grupo, de 101 casos (82,8%), deve-se possivelmente à recomendação de cesariana eletiva, antes do início do trabalho de parto e ruptura das membranas, para gestantes infectadas pelo HIV como medida de redução da taxa de transmissão vertical (BRASIL, 2010). Além disso, a carga viral plasmática materna é o fator preditivo mais forte de risco da infecção fetal (BRASIL, 2019) e foi verificada carga viral detectável em 65,6% (80/122) dos casos, o que pode justificar a decisão obstétrica de parturição não vaginal.

A proporção de 15,6% de nascimento pré-termo foi acima daquela relatada por Lawn (2006) para países desenvolvidos e da encontrada em estudo no Rio de Janeiro (MACHADO *et al*, 2009), mas semelhante à prevalência em gestantes infectadas por HIV em estudos conduzidos na Europa (BOER *et al*, 2007), África do Sul (VAN DER MERWE *et al*, 2011; NDIRANGU *et al*, 2012) e em estudo brasileiro (DA COSTA *et al*, 2013) e inferior quando comparados ao estudo em São Paulo (DELICIO *et al*, 2018). Estiveram associados ao nascimento pré-termo, índice de apgar abaixo de sete, realização de menos de seis consultas de pré-natal e idade materna igual e acima de 36 anos.

A idade materna igual ou acima de 36 anos foi fator de risco, elevando a probabilidade de nascimento pré-termo em 5,7 vezes, de NPE em 5,9 vezes e de NPI em 4,6 vezes em relação às gestantes com menos de 36 anos. Wang *et al* (2018) não observaram associação entre a idade materna e nascimento pré-termo.

Ademais, o nascimento pré-termo teve associação estatisticamente significativa com TARV iniciada antes da gestação, não ter usado ARV e com uso de TARV de alta potência, porém, não pudemos aprofundar o estudo destas diferenças devido à pequena casuística. No presente estudo, as gestantes em uso de TARV de alta potência, tiveram probabilidade de nascimento pré-termo espontâneo 2,6 vezes maior do que nas que não tomaram.

Neste grupo, não houve associação entre o uso do inibidor de protease e o nascimento pré-termo, possivelmente devido ao significativo número de mulheres que usaram a terapia antirretroviral com IP durante a gestação. Watts *et al* (2012) verificaram associação entre uso de esquemas com inibidores de protease iniciados antes da gestação e o aumento do risco de nascimento pré-termo, o que também foi evidenciado em outros estudos (THORNE *et al*, 2000; MACHADO *et al*, 2009). Entretanto, nem todos os trabalhos fizeram o ajuste para o estado imunológico materno, o que, por si só, poderia elevar o risco de prematuridade. Na presente casuística, a probabilidade de nascimento pré-termo foi 3,7 vezes maior em gestantes que tinham critérios definidores de aids.

6.3.2 Desfecho perinatal adverso

Quanto à ocorrência de óbito fetal, foram observados dois casos em conceptos pré-termo abaixo de 32 semanas, no presente estudo. O risco elevado para óbito fetal em gestantes infectadas pelo HIV, principalmente em países em desenvolvimento, foi descrito por Brocklenhurst; French (1998). Alguns fatores de morbidade, como uso de drogas ilícitas, condições socioeconômicas desfavoráveis, além da infecção pelo vírus, são descritos como possíveis responsáveis pelo risco elevado de óbito fetal observado nessas populações.

As causas específicas de mortalidade podem ser estimadas pela frequência encontrada de doenças perinatais, sendo, as mais comuns, a malformação congênita, o desconforto respiratório, a pneumonia e a septicemia. Vale ressaltar que a maior importância relativa de infecção neonatal é atribuível à infecção amniótica. Foram identificados três casos de morte neonatal, sendo um caso de septicemia em concepto pré-termo, um caso de feto a termo cujo óbito ocorreu em outra instituição, não podendo ser avaliado, e um caso de corioamnionite devido a amniorrexe prematura em feto pré termo. A prevalência de morte perinatal encontrada no estudo, de 4,1% (5/122), foi acima dos valores do SINASC (BRASIL, 2016), e inferior ao observado no estudo de Isaacs (2006). Neste estudo, 22,1% dos recém-nascidos receberam atenção em unidade de terapia intensiva neonatal e, destes 51,8% eram pré-termo.

A ocorrência de TV de 4,9% (6/122) no presente estudo esteve possivelmente relacionada à sífilis congênita, pré-natal inadequado e a não adesão à TARV, semelhante a maior parte dos estados brasileiros, mas inferior aos estados de Roraima, Rio Grande do Norte, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul e acima da média nacional de 2,4% em 2016 (BRASIL, 2019).

6.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Destaca-se que, a seleção da casuística em um hospital de referência para o alto risco obstétrico. Este fato justifica o maior número de casos de aids, intercorrências

médicas, complicações gestacionais e desfecho reprodutivo adverso do que em outros serviços de saúde. A proporção de casos com critérios definidores de aids foi maior que a relatada em estudo anterior realizado na mesma região (MIRANDA *et al*, 2005). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa quando o estado imunológico materno foi relacionado ao peso placentário por idade gestacional. Além disso, a característica da maternidade facilitou o recrutamento dos casos.

Uma possível objeção ao estudo seria a ausência de comparação com um grupo de gestantes não infectadas pelo HIV. Entretanto, o presente estudo utilizou, para tal, os valores de referência para as dimensões placentárias e o peso fetal contidos na literatura que podem ser considerados como valores de controle (CAMERON; PREECE; COLE, 2005) para minimizar esta limitação.

Em relação aos casos excluídos, a elevada perda deste estudo, de 34,7% (65/187), deve-se à impossibilidade de avaliação das dimensões placentárias por problemas técnicos dos espécimes disponíveis para análise. Entretanto, não verificou-se disparidade entre as variáveis: idade materna, etnia, instrução, paridade, estado imunológico e morfologia fetal, quando comparados os casos incluídos na casuística e os casos excluídos.

6.5. IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE DE MULHERES VIVENDO HIV

Almeja-se que sejam avaliados e validados os valores de referência das dimensões placentárias para uso local, com metodologia semelhante à empregada para o peso fetal. Além disso, faz-se necessário o aprimoramento do protocolo de registro de dados de gestantes infectadas pelo HIV, especificamente, quanto à estimação da IG, ao crescimento intra-uterino e à TARV.

Os achados do presente estudo reforçam a importância de implementação de métodos de avaliação do crescimento fetal e placentário em todas as gestantes infectadas pelo HIV, como procedimento rotineiro no acompanhamento pré-natal, bem como a avaliação das dimensões placentárias no exame ultrassonográfico

como procedimento necessário para o diagnóstico, entendimento e provisão de assistência orientada para o risco em gestantes infectadas pelo HIV.

A partir deste estudo, sugere-se a elaboração de novas pesquisas científicas sobre os procedimentos operacionais de aferição e avaliação das dimensões placentárias, sobre os determinantes do crescimento fetal, sobre o controle e a prevenção da TV e sobre a identificação de possíveis efeitos tardios da infecção pelo vírus, das comorbidades e da TARV, que podem afetar o crescimento e a morbidade na criança e na vida adulta.

Por fim, avalia-se que estes esforços alinham-se ao objetivo maior de se reduzir o impacto da infecção por HIV na saúde da mulher e da criança.

7 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo apontam para maior frequência de distúrbios do crescimento placentário em gestantes infectadas pelo HIV em relação aos valores de referência, possivelmente associados à ação do vírus ou ao uso de esquemas combinados de antirretrovirais.

A restrição de crescimento placentário foi o distúrbio mais comum, traduzida em elevada ocorrência de peso placentário PIG e de área placentária PIG, esta estatisticamente relacionada ao uso de esquemas antirretrovirais com IP.

Houve, ainda, frequência de espessura GIG acima do esperado, possivelmente, devido a um mecanismo compensatório aos demais distúrbios

Em relação aos desfechos reprodutivos adversos, o nascimento pré-termo e a morte perinatal foram os mais observados em gestantes infectadas pelo HIV desta casuística, com ocorrência acima dos valores de referência. O nascimento pré-termo esteve associado ao número de consultas pré-natal, à idade materna igual ou superior a 36 anos e ao índice de apgar abaixo de 7 no primeiro minuto. Não houve associação com uso de TARV e com uso de IP.

O baixo peso ao nascer ocorreu em maior proporção que a esperada para a população do estado do Espírito Santo, segundo os dados do SINASC, e esteve estatisticamente associado ao peso placentário PIG, indicando relação entre fatores placentários e fetais.

Nesse contexto, observou-se também a concomitância de elevada frequência de peso fetal PIG nos casos de peso placentário PIG, bem como nos casos de área placentária PIG. Porém o peso fetal PIG não esteve associado ao estado imunológico materno e nem ao uso de TARV.

Por fim, sugere-se que outros estudos, especialmente os multicêntricos com grandes casuísticas, sejam realizados para ampliar o conhecimento sobre os distúrbios do crescimento placentário e sobre o desfecho reprodutivo adverso em gestantes infectadas pelo HIV, contribuindo para identificação e prevenção dos fatores de morbimortalidade neste grupo.

8 REFERÊNCIAS

AARON, E. *et al.* Small-for-gestational-age births in pregnant women with HIV, due to severity of HIV disease, not antiretroviral therapy. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2012, n. 135030, apr. 2012.

ALGER, L.S. *et al.* Interactions of human immunodeficiency virus infection and pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 82, n. 5, p. 787-796, nov. 1993.

ANIJI, C.D. *et al.* Original article: Impact of antiretroviral therapy on pregnancy outcomes. **Southern African Journal of HIV Medicine**, v.14, p. 176-178, 2013.

BAPTISTE-ROBERTS, K. *et al.* Maternal risk factors for abnormal placental growth: the national collaborative perinatal project. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 8, p. 44, sep. 2008.

BARKER, D.J. *et al.* Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. **BMJ**, London, v. 301, n. 6746, p. 259-262, 1990.

BARKER, D.J. *et al.* The surface area of the placenta and hypertension in the offspring in later life. **International Journal of Biological Sciences**, v.54, n.2-3, p.525-530, 2010.

BARONCELLI, S. *et al.* Italian Group On Surveillance On Antiretroviral Treatment Pregnancy. Pregnancy outcomes in women with advanced HIV infection in Italy. **AIDS Patient Care STDS**, v. 25, n. 11, p. 639-645, nov. 2011.

BARNBERG, C.; KALACHE, K.D. Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 9, n. 5, p. 387-394, 2004.

BEBELL, L.M. *et al.* HIV Infection and risk of postpartum infection, complications and mortality in rural Uganda. **AIDS Care**, v. 30, n.8, p. 943-953, aug. 2018.

BENIRSCHKE, K.; KAUFMANN, P.; BAERGEN, R. **The pathology of the human placenta**. 5 ed. New York: Springer-Verlag, 2006.

BISWAS, S.; GHOSH, S.K. Gross morphological changes of placentas associated with intrauterine growth restriction of fetuses: a case control study. **Early Human Development**, v.84, n. 6, p. 357-362, jun. 2008.

BLAIR, J.M. *et al.* Trends in pregnancy rates among women with human immunodeficiency virus. **Obstetrics and Gynecology**, v. 103, n. 4, p. 663-668, apr. 2004.

BOYD, J. D.; HAMILTON, W.J. **The Human Placenta**. Cambridge: W. Heffer and Sons Ltd, 1970.

BOER, K. *et al.* The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. **British Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 114, n. 2, p. 148-155, fev. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 488, de 17 de junho de 1998**. Diário Oficial da União. Seção 1, 18 de junho, 1998. p. 3-4.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa nacional de DST e AIDS. **Perspectivas para o controle da transmissão vertical do HIV no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informações de Saúde (TABNET). Estatísticas Vitais. **Nascidos Vivos - 1994 a 2016**. Brasília: MS/SVS, 2016. Acesso em 20 de outubro de 2018. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sinasc/cnv/nv>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico –HIV Aids 2018**, vol. 49, n. 1 - julho de 2017 a junho de 2018. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 66p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRETTLE, R.P. *et al.* HIV Infection in Women: Immunological Markers and the Influence of Pregnancy. **AIDS**, v. 9, p. 1177-1184, oct. 1995.

BROCKLEHURST, P.; FRENCH, R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 105, n. 8, p. 836-848, aug. 1998.

CAILHOL, J. *et al.* Perinatal HIV Prevention Trial Group. Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 50, n. 4, p. 409-413, apr. 2009.

CAMERON, N.; Preece, M.A.; COLE, T.J. Catch-up growth or regression to the mean? Recovery from stunting revisited. **American Journal Human Biology**, v. 17, p. 412-417, jul-aug. 2005.

CHEN, J.Y. *et al.* Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, p. 1695–1705, 2012.

COLEY, I.L. *et al.* The association between maternal HIV-1 infection and pregnancy outcomes in Dar-es-Salaam, Tanzania. **British Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 108, n. 11, p. 1125-1133, nov, 2001.

CONNOR, E. M. *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n.18, p.1173-1180, nov. 1994.

COZZOLINO, M.; COZZOLINO, N.; SCOTTI, N. HIV infection or HAART therapy: what is the cause of adverse obstetric outcomes. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 296, n. 3, p. 607-608, sep. 2017.

DA COSTA, T.P. *et al.* Comparison of pregnancy characteristics and outcomes between HIV-infected and HIV-non-infected women in Brazil. **AIDS Care**, v. 25, n. 6, p. 686-690, fev. 2013.

DALE, H.; CHIGIGA, J.; MANAVI, K. Does initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) before pregnancy increase risk of adverse outcomes: miscarriage, prematurity, stillbirth? **HIV Medicine**, v.14, p. 5–6, 2013.

DESCHAMPS, M.M. *et al.* A prospective study of HIV-seropositive asymptomatic women of childbearing age in a developing country. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 6, n. 5, p. 446-451, may 1993.

DELICIO, A.M., *et al.* Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. **Reproductive Health**, v. 15, n. 1, p. 76, mai. 2018.

DO PRADO, T.N. *et al.* Factors Associated with Maternal-Child Transmission of HIV-1 in Southeastern Brazil: A Retrospective Study. **AIDS Behav**, v. 22. suppl 1, pp. 92-98. jul. 2018.

DOS REIS, H.L. *et al.* Preterm birth and fetal growth restriction in HIV-infected Brazilian pregnant women. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 57, n. 2, p. 111-120, mar-apr. 2015.

EGBOR, M. *et al.* Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. **BJOG**, v. 113, n. 5, p. 580-589, may. 2006.

ELCHALAL, U. *et al.* Sonographically thick placenta: a marker for increased perinatal risk - a prospective cross-sectional study. **Placenta**, v. 21, n. 2-3, p. 268-272, mar-apr. 2000.

FAUSTO, M.A. *et al.* Avaliação antropométrica longitudinal de lactentes nascidos de mães infectadas pelo HIV. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 4, p. 652-660, ago. 2011.

FEINSTEIN, A.R. **Principles of medical statistics**. London: Chapman Hall; 2002.

FLORIDIA M, *et al.* Italian Group on Surveillance of Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Pregnancy and neonatal outcomes in women with HIV-1 exposed to integrase inhibitors, protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: an observational study. **Infection**, v.48, n. 2, p. 249-258, apr. 2020.

FOX, H.; ELSTON, C.W. Major Problems in Pathology. *In*: FOX, H; SEBIRE, N. **Pathology of the placenta**. Philadelphia: WB Saunders, 1978, p. 1-491.

GAGNON, L.H. *et al.* Antiretroviral therapy during pregnancy and risk of preterm birth. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 201, p.51-55, jun. 2016.

GARDOSI, J. *et al.* An adjustable fetal weight standart. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 6, p. 168-174, sep. 1995.

GARDOSI, J.; FRANCIS, A. A customized standard to assess fetal growth in a US population. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 201, n. 25, p. 1-7, jul. 2009.

GENEST, D.R.; WILLIAMS, M.A.; GREENE, M.F. Estimating the time of death in stillborn fetuses: I. Histologic evaluation of fetal organs; an autopsy study of 150 stillborns. **Obstetrics and Gynecology**, v. 80, n. 4, p. 575-584, oct. 1992.

GICHANGI, P.B.; NYONGO, A.O.; TEMMERMAN, M. Pregnancy outcome and placental weights: their relationship to HIV-1 infection. **East African Medical Journal**, v. 70, n. 2, p. 85-89, fev. 1993.

GOLDENBERG, R.L. *et al.* Epidemiology and causes of preterm birth. **Lancet**, v. 371, n. 9606, p. 75-84, jan. 2008.

HABIB, F.A. Prediction of low birth weight infants from ultrasound measurement of placental diameter and placental thickness. **Annals of Saudi Medicine**, v. 22, n. 5-6, p. 312-314, sep–nov. 2002.

HELLMAN, L.M. *et al.* Ultrasonic studies on the volumetric growth of the human placenta. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 108, n. 5, p. 740-750, nov. 1970.

HOCKE, C. *et al.* Prospective Cohort Study of the Effect of Pregnancy on the Progression of Human Immunodeficiency Virus Infection. **Obstetrics and Gynecology**, v. 86, p. 886-891, dec. 1995.

HOOGLAND, H.J.; DE HAAN, J.; MARTIN, C.B.Jr. Placental size during early pregnancy and fetal outcome: a preliminary report of a sequential ultrasonographic study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 138, n. 4, p. 441-443, oct. 1980.

HOWARD, C.V.; REED, M. **Unbiased Stereology three-dimensional measurement in microscopy, second edition**. Oxford: Garland Science/BIOS Scientific Publisher, 2005, 277 p.

ICKOVICS, J.R. *et al.* Infant birth weight among women with or at high risk for HIV infection: the impact of clinical, behavioral, psychosocial, and demographic factors. **Journal of Health Psychology**, v. 19, n. 6, p. 515-523, nov. 2000.

IQBAL, S.N. *et al.* Predictors of fetal growth in maternal HIV disease. **American Journal of Perinatology**, v. 27, n. 7, p. 517-523, aug. 2010.

ISMAIL, K.I. *et al.* Small for gestational age infants and the association with placental and umbilical cord morphometry: a digital imaging study. **J Matern Fetal Neonatal Med.**, v. 27, n. (2019), p. 1-8, feb. 2019.

IVANOVIC, J. *et al.* Pregnancy And Newborn Clinical Outcome Group in HIV Infection (PANCOH). Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIV-infected pregnant women. **Current HIV Research**, v. 7, n. 6, p. 620-625, nov. 2009.

ISAACS, F. **An evaluation of fetal growth in human immunodeficiency virus infected women at Khayelitsha and Gugulethu midwifery obstetric units in the Western Cape (2006)**. CPUT Theses & Dissertations. Paper 199. Disponível em: http://dk.cput.ac.za/td_cput/199. Acesso em: 11 jan 2019.

JAUNIAUX, E. *et al.* Morphological aspects of the placenta in HIV pregnancies. **Placenta**, v.9, n.6, p.633-42, nov-dec.1988. Erratum in: **Placenta**, v. 10, n. 3, p.320, may-jun.1989.

KALANDA, B.F. *et al.* Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status. **ADC Fetal & Neonatal Edition**, v.90, n. 2, p.161-165, mar. 2005.

KALK, E. *et al.* Placental pathology in HIV infection at term: a comparison with HIV-uninfected women. **Tropical Medicine & International Health**, v. 22, n. 5, p. 604-613, may. 2017.

KOURTIS, A.P. *et al.* Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. **AIDS**, v. 21, n. 5, p.607–615, mar, 2007.

KRAMER, M.S. *et al.* Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. **Pediatrics**, v.108, n. 2, p. 35, aug. 2001.

KUMAR, S.B. *et al.* Different regions of HIV-1 subtype C env are associated with placental localization and in utero mother-to-child transmission. **J. Virol.**, Henderson, v. 85, n. 14, p.7142-52, jul, 2011.

LANGSTON, C. *et al.* Excess intrauterine fetal demise associated with maternal human immunodeficiency virus infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 172, n. 6, p.1451-1460, dec. 1995.

LARTEY, M., *et al.*, Adverse drug reactions to antiretroviral therapy during the early art period at a tertiary hospital in Ghana. **The Pan African Medical Journal**, v. 18, n. 25, may. 2014.

LAWN J.E. *et al.* Lancet Neonatal Survival Series steering team. 1 year after The Lancet Neonatal Survival Series—was the call for action heard? **Lancet**, v. 367, n. 9521, p. 1541-1547, may. 2006.

LE COEUR, S. *et al.* HIV and the magnitude pregnancy related mortality in Point Noire, Congo. **AIDS**, v.19, p. 69-75, jan. 2005.

LI, N. *et al.* Antiretroviral therapy in relation to birth outcomes among HIV-infected women: a cohort study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 213, n. 7, p. 1057-1064, apr. 2016.

LÓPEZ, C.L. *et al.* Anatomopathological characterization of placentas from HIV+ patients associated with p24 expression. **Jornal Brasileiro de Patologia Medicina Laboratorial**, v. 49, n. 6, p. 437-445, dec. 2013.

LÓPEZ, M. *et al.* Risk of intrauterine growth restriction among HIV-infected pregnant women: a cohort study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 34, n. 2, p. 223-230, feb. 2015.

LOPES, M.A.B. *et al.* Avaliação ultra-sonográfica, ecocardiográfica fetal e resultados perinatais em gestantes portadoras do HIV em uso de terapia anti-retroviral. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 10, p. 497-505, out. 2007.

MACHADO, E.S. *et al.* Pregnancy outcome in women infected with HIV-1 receiving combination antiretroviral therapy before versus after conception. **Sexually Transmitted Infections**, v.85, p. 82–87, nov. 2009.

MALABA, T.R. *et al.* Antiretroviral therapy use during pregnancy and adverse birth outcomes in South African women. **International Journal of Epidemiology**, v. 46, n. 5, p.1678-1689, oct. 2017.

MANDELROT, L. *et al.* No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, p. 1715–1725, 2015.

MARKSON, L.E. *et al.* Association of maternal HIV infection with low birth weight. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v.13, p. 227-234, nov. 1996.

MARION, R. W. *et al.* Human T-cell lymphotropic virus type III embryopathy. **American Journal of Diseases of Children**, v. 140, n. 7, p. 638-640, 1986.

MARTIN, F.; TAYLOR, G.P. Increased rates of preterm delivery are associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy during pregnancy: a single-center cohort study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 196, p. 558–561, aug. 2007.

MATTHEWS, L.T. *et al.* HIV-infected women on antiretroviral treatment have increased mortality during pregnant and postpartum periods. **AIDS**, v. 27 Suppl 1, p.105-112, oct. 2013.

MELO, V.H. *et al.* Vertical Transmission of HIV-1 in the Metropolitan Area of Belo Horizonte, Brazil: 2006-2014. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, n. 2, p. 59-65, fev. 2018.

MESFIN Y.M., KIBRET K.T. TAYE A., Is protease inhibitors based antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm birth? Systematic review and a meta-analysis. **Reproductive Health**, v. 13, n. 1, apr. 2016.

MINKOFF, H.L. *et al.* Pregnancy outcomes among mothers infected with human immunodeficiency virus and uninfected control subjects. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 163, n. 5, p.1598-1604, nov. 1990.

MINKOFF, H. *et al.* Pregnancies resulting in infants with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. **Obstetrics & Gynecology**, v. 69, p. 288-291, 1987.

MIRANDA, A.E. *et al.* Mother to child transmission of HIV in Vitória, Brazil: factors associated with lack of HIV prevention. **Aids Care**, v.17, p.721-728, 2005.

MOLTENI, R.A.; STYS, S.J.; BATTAGLIA, F.C. Relationship of fetal and placental weight in human beings: fetal/placental weight ratios at various gestational ages and birth weight distributions. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 21, n. 5, p. 327-334, nov. 1978.

MWANYUMBA, F. *et al.* Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 29, n. 3, p. 262-269, mar. 2002.

NDIRANGU, J. *et al.* Maternal HIV infection associated with small-for-gestational age infants but not preterm births: evidence from rural South Africa. **Human Reproduction**, v. 27, p. 1846-1856, 2012.

OBIMBO, M.M. *et al.* Placental Structure in Preterm Birth Among HIV-Positive Versus HIV-Negative Women in Kenya. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 80, n. 1, p. 94-102, jan. 2019.

OCHEKE, A.N. *et al.* Chorioamnionitis in pregnancy: a comparative study of HIV-positive and HIV-negative parturients. **International Journal of STD & AIDS**, London, v. 27, n. 4, p. 296-304, mar. 2016.

PAPAGEORGHIU, A.T. *et al.* International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for fetal growth

based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, v. 384, n. 9946, p. 869-879, sep. 2014.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/Aids**. 10 ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações Ltda, 2017. 276 p.

RYDER, R.W. *et al.* Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. **New England Journal of Medicine**, v. 320, p.1637-1642, jun. 1989.

SAADA, M. *et al.* Pregnancy and progression to AIDS: results of the Frenche prospective cohorts. SEROGEST and SEROCO Study Groups. **AIDS**, v. 114, n. 15, p. 2355-2360, oct. 2000.

SALAFIA, C.M.; CHARLES, A.K.; MAAS, E.M. Placenta and fetal growth restriction. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 49, n. 2, p. 236-256, jun. 2006,

SALAFIA, C.M. *et al.* Allometric metabolic scaling and fetal and placental weight. **Placenta**, v. 30, n. 4, p. 355-360, apr. 2009a.

SALAFIA, C.M.; YAMPOLSKY, M. Metabolic scaling law for fetus and placenta. **Placenta**, v. 30, n. 5, p. 468-471, may. 2009b.

SALAVATI, N. *et al.* The relationship between human placental morphometry and ultrasonic measurements of utero-placental blood flow and fetal growth. **Placenta**, v. 38, n. 2016, p. 41-48, fev. 2016.

SALIHU, H.M. *et al.* The Association Between HIV/AIDS During Pregnancy and Fetal Growth Parameters in Florida: A Population Based Study. **Current HIV Research**, v. 10, n.6, p. 539-545, jun. 2012.

SCHWARTZ, D.A. *et al.* Placental abnormalities associated with human immunodeficiency virus type 1 infection and perinatal transmission in Bangkok, Thailand. **Journal of Infectious Diseases**, v. 182, n. 6, p. 1652-1657, dec. 2000.

SCOTT, G.B. *et al.* Mothers of infants with the acquired immunodeficiency syndrome: evidence for both symptomatic and asymptomatic carriers. **JAMA Internal Medicine**, v. 253, p. 363-366, jan. 1985.

SESA. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenação Estadual de DST, Aids e Hepatites Virais. **Dados Aids e Sífilis - Boletim Epidemiológico IST/Aids nº 33**. Vitória: Secretaria de Estado da Saúde, 2018.

SHORT, C.E. *et al.* Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission. **HIV Medicine**, v. 15, p. 233–238, apr. 2014.

SNIJDEWIND, I.J.M., *et al.* Preconception use of cART by HIV-positive pregnant women increases the risk of infants being born small for gestational age. **PLoS One**, v. 13, n. 1, jan. 2018.

STONER, M.C.D., *et al.* Timing of initiation of antiretroviral therapy and risk of preterm birth in studies of HIV-infected pregnant women: the role of selection bias. **Epidemiology**, v. 29, n. 2, p. 224-229, mar. 2018.

STRATTON, P., *et al.* Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infants transmission study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 20, n. 2, p. 179-186, feb. 1999.

THORNE, C. *et al.* Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. **AIDS**, v. 14, p. 2913–2920, dec. 2000.

TOAL, M. *et al.* Ultrasound detection of placental insufficiency in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. **Journal of Obstetrics Gynaecology Canada**, v. 30, n. 3, p. 198-206, mar 2008.

UTHMAN, O.A. *et al.* Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet HIV**, v. 4, n. 1, p. 21-30, jan. 2017.

VARGAS, P.R.M. Placental examination: a challenge for pathologists. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, n. 6, p. 386-387, dec. 2013.

VERMAAK, A. *et al.* Morphologic changes in the placentas of HIV-positive women and their association with degree of immune suppression. **International Journal of Gynaecology & Obstetrics**, v. 119, n. 3, p. 239-243, dec. 2012.

VAN DER MERWE, K. *et al.* Birth outcomes in South African women receiving highly active antiretroviral therapy: a retrospective observational study. **J. Int. Aids Soc.**, v. 14, n. 42, aug. 2011.

WANG, L. *et al.* Risk factors associated with preterm delivery and low delivery weight among HIV-exposed neonates in China. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 142, n. 3, p. 300-307, set. 2018.

WATTS, D.H. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 24, p. 1879-1891, jun. 2002.

WATTS, D.H. *et al.* Combination antiretroviral use and preterm birth. **J. Infect. Dis.**, v. 207, n. 4, p. 612- 621, fev. 2013.

WEIBEL, E.R. **Stereological methods: theoretical foundations**. London: Academic Press, 1980. 340 p.

WEISSER, M. *et al.* Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large Swiss cohort studies. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, Baltimore, v. 17, n. 5, p. 404 - 410, apr. 1998.

WHO (World Health Organization). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee**. Geneva: WHO, 1995.

WHO. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection—recommendations for a public health approach.** Geneva: WHO, 2016a. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>. Acesso em: 16 fev 2019.

WHO. **Mother-to-child transmission of HIV.** Geneva: WHO, 2016b. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/topics/mtct/about/en/>. Acesso em: 07 jan 2019.

YAMPOLSKY, M. *et al.* Modeling the variability of shapes of a human placenta. **Placenta**, v. 29, n.9, p. 790-797, sep. 2008.

YOUNOSZAI, M.K.; HAWORTH, J.C.. Placental dimensions and relations in preterm, term, and growth-retarded infants. **Am J Obstet Gynecol**, v. 103, n. 2, p 265-271, 1969.

YUDIN, M.H. *et al.* A Ten-Year Review of Antenatal Complications and Pregnancy Outcomes Among HIV-Positive Pregnant Women. **Journal of Obstetrics Gynaecology Canada**, Vancouver, v. 38, n. 1, p. 35-40, jan. 2016.

ZASH, R. *et al.* Reassuring birth outcomes with tenofovir/emtricitabine/efavirenz used for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Botswana. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, Baltimore, v. 71, n. 4, p. 428-436, apr. 2016.

ANEXO 1

REQUISIÇÃO DE EXAME DE PLACENTA/ABORTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES

SERVIÇO DE PATOLOGIA

REQUISIÇÃO DE EXAME DE PLACENTA/ABORTO

NOME:

Nº Reg:

Clínica:

Enf:

Leito:

Recebido em: ____/____/____ às ____:____ hs.

Idade: ____ Anos Cor: Br Pt Pd Pré-Natal: Não Sim Sim, no HUCAM

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA/GESTAÇÕES ANTERIORES

Diabetes D. Cardíaca DHEG Hipertensão Hepatite Incomp. Sang.

P | | | A | | | Nativ. | | | Prematuro | | | PIG | | | Ces | | |

(Anotar as causas das perdas fetais e as intercorrências importantes)

GESTACÃO ATUAL

DUM | | | | IG pela DUM | | | | Semanas | | | | Dias | | | | VDRL | | | |

GESTACÃO SEM INTERCORRÊNCIA (exclui os problemas abaixo)

USO NA GESTACÃO	Álcool <input type="checkbox"/>	Fumo: 10 <input type="checkbox"/>	10 a 20 <input type="checkbox"/>	20 cigs./dia <input type="checkbox"/>	Drogas <input type="checkbox"/>
HEMORR. VAGINAL	Grau: ____ no ____º mês	Causa: _____			
HIPERTENSÃO ARTERIAL	Pré-eclâmpsia: <input type="checkbox"/>	Superposta: <input type="checkbox"/>	Início no ____º mês		
	Eclâmpsia: <input type="checkbox"/>	Transitória: <input type="checkbox"/>			
INFECÇÕES MATERNAS	GÊNITO-URINÁRIA: Cistite: <input type="checkbox"/>	Nefrite: <input type="checkbox"/>	Herpes: <input type="checkbox"/>	Leucorréia: <input type="checkbox"/>	
	SÍFILIS: <input type="checkbox"/>	Gripes repetidas: <input type="checkbox"/>	No ____º mês		
OUTROS	Sof Fetal Crônico: <input type="checkbox"/>	Anemia Mat: <input type="checkbox"/>	Desnutrição Mat. Grave: <input type="checkbox"/>		
	Diabetes: <input type="checkbox"/>				

PARTO E SECUNDAMENTO Tempo de duração de bolsa rota | | | | hs

PARTO SEM INTERCORRÊNCIAS (P. Vaginal, eutócico, com feto vivo, sem distúrbios ou uso de drogas)

LÍQUIDO AMNIÓTICO	Oligoâmnio <input type="checkbox"/>	Polidrâmnio <input type="checkbox"/>	Mecônio <input type="checkbox"/>	Odor Fétido <input type="checkbox"/>	
INFECÇÃO PERIPARTO	Febre: <input type="checkbox"/>				
T. DE PARTO NORMAL	USO DE OCITOCINA: _____				
PLACENTA ANORMAL	Prévia: <input type="checkbox"/>	DPP: <input type="checkbox"/>	Acretismo: <input type="checkbox"/>		
CORDÃO ANORMAL	Circular: <input type="checkbox"/>	Prolapso: <input type="checkbox"/>			
OUTROS PROBLEMAS	Sof Fetal Crônico: <input type="checkbox"/>	Anemia Mat: <input type="checkbox"/>	Desnutrição Mat. Grave: <input type="checkbox"/>		

FETO

Vivo Neomorto Nat. Não Macerado Nat. Macerado Masc Fem

Peso: ____ g Comprimento: ____ mm Índice de Apgar: 1º min. ____ 5º min. ____

PROBLEMAS: Ausentes (Feto vivo, sem sof. Intraparto, anomalias ou evidências de infecção)

Data e Hora do: ____/____/____ Hs

Assinatura/nome legível ou CRM

Este pedido deve acompanhar toda paciente e/ou abortos.

ANEXO 2

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HUCAM - UFES

UFES - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CASSIANO
ANTÔNIO DE MORAES DA



Continuação do Parecer: 2.518.900

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1.O projeto por ser retrospectivo dispensa TCLE, mas apresenta termo de confidencialidade.
- 2.Apresenta o formulário de autorização de pesquisa no HUCAM e a folha de rosto, devidamente preenchidos.
- 3.Apresenta orçamento e cronograma

Porém no projeto está escrito que foi encaminhado para o CEP do CCS/UFES.

Recomendações:

1. Adequar a escrita do texto (abreviações são citadas sem descrição anterior, há erros de concordância e de ortografia)
2. Deverá constar no texto, que o trabalho foi encaminhado para o CEP do HUCAM.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1023982.pdf	05/02/2018 12:59:02		Aceito
Outros	FORMULARIO_AUTORIZACAO_PESQUISA_HUCAM.jpg	02/02/2018 18:52:48	HELENA LUCIA BARROSO DOS	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO_PROJETOHLBR.pdf	02/02/2018 18:46:37	HELENA LUCIA BARROSO DOS	Aceito
Outros	TermodeConfidencialidadeeSigilo_HLBR.pdf	22/12/2017 16:04:35	HELENA LUCIA BARROSO DOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	HLBRPROJETONDI.pdf	29/11/2017 21:01:59	HELENA LUCIA BARROSO DOS REIS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355

Bairro: Santos Dumont

CEP: 29.043-900

UF: ES Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7326

E-mail: cephucam@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.518.900

1. Determinar a ocorrência de morbidade perinatal (pré-termo, atenção em UTIN e outros), distúrbios do crescimento fetal (baixo peso e restrição de crescimento), distúrbios do crescimento placentário (peso, área e espessura) e lesões placentárias, inclusive o exsudato inflamatório vilositário (estudo imunohistoquímico).

2. Determinar se esta ocorrência está correlacionada com a gravidade da infecção materna, com o uso e o tipo de terapia retroviral (TARV) e com co-morbidades não relacionadas à Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

1. RISCOS:

Serão utilizados dados secundários sem identificação dos casos. Risco mínimo de identificação dos pacientes.

Nenhuma paciente será abordada para a coleta dos dados deste estudo, salvo nas situações em que as pacientes retornarem ao Ambulatório de Ginecologia do HUCAM, ocasião em que, como é usual, se tentará completar o prontuário, com informações faltantes (como data de nascimento, altura da mãe, condição pós-natal do filho e se ocorreu acompanhamento pediátrico em outra instituição).

2. BENEFÍCIOS:

Conhecimento dos casos com restrição de crescimento do peso fetal de filhos de gestantes infectadas pelo HIV, em uso de antirretrovirais e de baixa renda para elaboração de estratégias de prevenção e assistência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este estudo é retrospectivo e continuação de um projeto já aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo em 30 de novembro de 2011 (Parecer nº 003/2011), intitulado "Crescimento fetal e placentário em gestantes HIV(+)", que foi tese de dissertação de mestrado e publicado como artigo científico.

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355

Bairro: Santos Dumont

CEP: 29.043-900

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7326

E-mail: cephucam@gmail.com

UFES - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CASSIANO
ANTÔNIO DE MORAES DA



Continuação do Parecer: 2.518.900

Não

VITORIA, 28 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Claudio Piras
(Coordenador)

RESEARCH ARTICLE

Placental growth disorders and perinatal adverse outcomes in Brazilian HIV-infected pregnant women

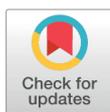
Helena Lucia Barroso dos Reis¹*, Neide Aparecida Tosato Boldrini²†, Ana Fernanda Ribeiro Rangel³‡, Vinicius Felipe Barros³‡, Paulo Roberto Merçon de Vargas³*, Angélica Espinosa Miranda¹©

1 Post-Graduate Program of Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo State, Brazil, **2** Department of Gynecology and Obstetrics, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo State, Brazil, **3** Department of Pathology, Pathology Laboratory of Cassiano Antonio Moraes University Hospital, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo State, Brazil

© These authors contributed equally to this work.

‡ These authors also contributed equally to this work.

* dr.hbarroso@gmail.com



Abstract

Fetal and placental growth disorders are common in maternal human immunodeficiency virus (HIV) infection and can be attributed to both the infection and comorbidities not associated with HIV. We describe placental growth disorders and adverse reproductive outcomes in HIV-infected pregnant women whose delivery occurred between 2001–2014 in Vitória, Brazil. Cases with gestational age (GA) \geq than 22 weeks validated by ultrasonography, with placental and fetal weight dimensions at birth, were studied. Outcomes were summarized as proportions of small (SGA), appropriate (AGA), and large (LGA) for GA when the z-score values were below -1.28, between -1.28 and +1.28, or above +1.28, respectively. Of 187 fetal attachment requisitions, 122(65.2%) women and their newborns participated in the study. The median maternal age was 28 years and 81(66.4%) underwent \geq 6 prenatal visits. A total of 81(66.4%) were diagnosed before current pregnancy; 68(55.7%) exhibited criteria for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); 64(52.4%) had detectable viral load; 25(20.5%) cases presented SGA placental weight and 6(4.9%) SGA placental thickness. SGA placental area was observed in 41(33.6%) cases, and among the SGA placental weight cases 12(48%) were also SGA fetal weight. Preterm birth (PTB) occurred in 15.6%(19/122) of cases; perinatal death in 4.1%(5/122) and HIV vertical transmission in 6 of 122 (4.9%). Women, \geq 36 years old, were 5.7 times more likely to have PTB than those under 36. Also, patients with AIDS-defining criteria were 3.7 times more likely to have PTB. Prenatal care was inversely associated with PTB. Statistically significant associations were observed between AGA placental area and Protease Inhibitor usage and between SGA placental weight and SGA area. We found a prevalence of placental growth disorders in HIV-infected pregnant women and values higher than international reference values. The restriction of placental growth was a common disorder, possibly attributed to virus effects or a combination of antiretroviral regimens.

OPEN ACCESS

Citation: dos Reis HLB, Boldrini NAT, Rangel AFR, Barros VF, Merçon de Vargas PR, Miranda AE (2020) Placental growth disorders and perinatal adverse outcomes in Brazilian HIV-infected pregnant women. PLoS ONE 15(4): e0231938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231938>

Editor: Salvatore Andrea Mastrolia, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ITALY

Received: August 7, 2019

Accepted: April 3, 2020

Published: April 30, 2020

Copyright: © 2020 dos Reis et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.