

ALETHEIA SOARES SAMPAIO

**Estudo da Interleucina-10 (IL-10) e Interferon-gama (INF- γ) em gestantes infectadas
pelo Vírus da Imunodeficiência Humana**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profa Dra Sílvia Maria Lucena Montenegro
Co-orientadoras: Profa Dra Clarice Neuenschwander Lins de Moraes
Profa Dra Ana Lúcia Ribeiro de Vasconcelos

Recife
2012

Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

S237e Sampaio, Aletheia Soares.

Estudo da interleucina-10 (IL-10) e Interferon-gama (INF-gama) em gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana / Aletheia Soares Sampaio. - Recife: s.n., 2012.

153 p. : ilus., graf., tab., 30 cm.

Tese (doutorado em saúde pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadora: Sílvia Maria Lucena Montenegro; co-orientadoras: Clarice Neuenschwander Lins de Moraes, Ana Lucia Ribeiro de Vasconcelos.

1. HIV. 2. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 3. Citocinas. 4. Gravidez. 5. Interleucina-10. 6. Interferon gama I. Montenegro, Sílvia Maria Lucena. II. Moraes, Clarice Neuenschwander Lins de. III. Vasconcelos, Ana Lucia Ribeiro de. IV. Título.

CDU 616.98:578.828HIV

ALETHEIA SOARES SAMPAIO

**ESTUDO DA INTERLEUCINA-10 (IL-10) e INTERFERON GAMA (INF- γ) EM
GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 04/12/ 2012.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Sílvia M. L. Montenegro
CPqAM/FIOCRUZ

Prof. Dr. Eduardo Henrique Gomes Rodrigues
CPqAM/ FIOCRUZ

Profa. Dra. Valéria Rego Alves Pereira
CPqAM/FIOCRUZ

Profa. Dra. Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura
UPE

Profa. Dra. Ana Maria Salustiano Cavalcanti
LACEN-PE.

Dedico este trabalho ao meu filho, João Carlos, que sempre foi minha grande luz inspiradora e aos filhos de todas as mulheres que aceitaram participar como voluntárias desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

A Deus e à Espiritualidade amiga, composta de anjos visíveis e invisíveis, que sempre estiveram presentes inspirando-me e irradiando com sua luz cada passo, mostrando-me o caminho e ensinando-me suas veredas.

Aos anjos visíveis, que foram minhas queridas orientadora e co-orientadoras, Sílvia, Clarice e Ana Lucia, que me acolheram e ampararam desde o início, quando tudo parecia impossível, com paciência e competência, trazendo além de seus brilhantes ensinamentos, cada uma com suas especificidades, lições para toda a vida. Tenho a alegria e orgulho de dizer que foi um enorme prazer estar com cada uma e que tive a maravilhosa oportunidade de construir uma bela parceria profissional e amizade ao longo do caminho. E que este trabalho representou férteis sementes, que certamente florescerão em um belo jardim com imensos caminhos a serem percorridos.

A meus amados pais, Célia e Joãozito, grandes mestres da estrada da vida, que construíram a base de tudo que sou hoje e me ensinaram que os conhecimentos adquiridos são nosso grande e indestrutível tesouro e que uma vez compartilhados, podem ser multiplicados e transformados em fonte inesgotável de amor ao próximo.

Ao meu marido Carlinhos, que é e sempre foi meu alicerce, com seu amor incondicional, apoiando e incentivando em todos os momentos e que além de auxiliar nas minhas “dúvidas tecnológicas”, esteve presente no lar no intuito de suprir meus momentos de ausência.

Ao meu filho querido, João Carlos, meu maior e mais prazeroso “descanso de tela” que com a energia do seu abraço e seu carinho, fez tudo valer à pena, me dando força para perseverar sempre e que na sua inocência, ajudou muito, permanecendo “quietinho para a mamãe poder estudar”.

Ao meu irmão, Adyb, meu exemplo de médico, que embora extremamente atarefado, sempre incentivou minhas conquistas, desde os primeiros passos, sendo um grande inspirador das minhas escolhas profissionais.

À minha sogra Maria Ester, mais um anjo de luz em minha vida, que sempre esteve por perto, socorrendo, amparando nos momentos difíceis e que além de grande incentivadora, como uma segunda mãe, com suas palavras doces, sempre me faz acreditar que posso.

Aos cunhados (as), sobrinhos (as), primos, tios e todos os familiares, que mesmo distantes na correria do dia-a-dia, puderam participar com seu apoio, incentivo e compartilharam das minhas lutas, compreendendo meus momentos de ausência.

A todos que fazem o Departamento de Saúde Coletiva da FIOCRUZ-PE (NESC/ CPqAM), onde fui muito bem acolhida, especialmente à chefia deste departamento, na pessoa de Idê Gurgel, que sempre incentivou, apoiou e compreendeu minhas necessidades durante o desenvolvimento de cada etapa deste trabalho e todos os colegas do referido departamento que colaboraram direta ou indiretamente com este trabalho.

Um agradecimento especial à Secretária do quinto andar do NESC/ CPqAM Lindinalva Menezes (Nalvinha), com sua competência e agilidade, sempre disposta a atender e ajudar pronta e eficazmente com um alegre sorriso nos lábios.

À professora Dra Ana Maria de Brito, do NESC/ CPqAM, pelas suas dicas sempre valiosas principalmente na etapa inicial do projeto.

À professora Dra Maria de Fátima Militão de Albuquerque, do NESC/ CPqAM, que muito contribuiu na elaboração do artigo de Revisão Sistemática relacionado à tese, além de ter colaborado com preciosas sugestões na etapa de qualificação do projeto.

Ao querido prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes (Lula), que sempre foi um grande incentivador e guiou meus primeiros passos no mundo da pesquisa.

À Coordenação da pós-graduação *Stricto sensu*, na pessoa da adorável professora Dra Eduarda Cesse, sempre com sua competência e uma palavra amiga, disponível a clarear os caminhos.

A todos os colegas da Turma de Doutorado em Saúde Pública - 2009 do CPqAM, que vivenciaram e compartilharam as dificuldades e alegrias. Especialmente à minha amiga e

companheira de jornada Naíde Teodósio, com a qual tive a felicidade de caminhar lado a lado, compartilhando todos os momentos, mesmo aqueles de angústias e medos, proporcionando uma agradável oportunidade de trocas, que me deu forças para continuar lutando.

A todos que fazem o Departamento de Imunologia da FIOCRUZ-PE/ CPqAM, especialmente à secretária Simone, sempre prestativa e todos os pesquisadores, especialmente Valéria Pereira e Eduardo Henrique e todos os colaboradores que incentivaram a concretização deste projeto. Agradecimento especial à mestranda Anna Ligia Figueiredo, que durante o seu estágio como aluna de iniciação científica, muito contribuiu na coleta de dados deste projeto e ao doutorando Romero Teixeira, que sempre nos deu apoio, colaborou e vibrou com as conquistas deste trabalho.

A George Diniz, pela atenção e paciência, além das contribuições valiosas na análise estatística deste trabalho.

Aos que fazem a Biblioteca da FIOCRUZ-PE/ CPqAM, especialmente às funcionárias Mácia e Mégine, as quais foram intensamente requisitadas e sempre atenderam de forma prestativa e simpática.

A todos que fazem a Secretaria Acadêmica (SeAc) do CPqAM/FIOCRUZ, especialmente os funcionários Joselice, Rivaldete, Glauco e Karina, que sempre me atenderam com presteza e simpatia.

À funcionária Joselma do CPqAM/ FIOCRUZ, pelo auxílio na etapa de encadernação deste trabalho.

Aos amigos Paulo Sérgio Araújo e Fábio Lopes do Departamento de Parasitologia do CPqAM pelas palavras de carinho e incentivo sempre presentes ao longo do caminho.

À Diretoria do CISAM/ UPE, nas pessoas do Dr. Givaldo e Fátima Maia, que permitiram e apoiaram a realização deste projeto.

A todos que fazem o SAE/CISAM, especialmente à Dra Luíza Menezes, que além de apoiar o projeto, colaborou e incentivou em todas etapas da sua realização; à colega

ginecologista Betânia Seabra, que auxiliou na captação das pacientes; à enfermeira Helenice Maciel, que também apoiou e organizou agendamentos, tornando tudo possível; e às funcionárias Jilda, Suely, Ivanise e Taty, que auxiliaram na busca de participantes para a pesquisa, essenciais na etapa de coleta dos dados para esta pesquisa.

A todos que fazem o Laboratório do CISAM/UPE, essencialmente à chefia, nas pessoas de Luiz Siqueira e André Lucena, que apoiaram o projeto, incentivando e permitindo a inserção das coletas da pesquisa na rotina do serviço; às funcionárias Glauce, Jô, Josélia e todas que nos atenderam com toda boa vontade nas salas de coleta e armazenamento de material biológico.

Aos que fazem o LAISM/CISAM, ambulatório onde é realizado o atendimento de pré-natal de baixo risco, especialmente à enfermeira e professora Edilene, que autorizou e facilitou de todas as formas o recrutamento do nosso grupo controle de gestantes saudáveis.

Às amigas do LACEN/ PE Ana Maria Salustiano e Valéria Ferreira, que sempre foram colaboradoras deste projeto, não apenas com suas palavras amigas, como com a imensa ajuda para localizar resultados de exames juntos ao SISCEL.

À amiga Patrícia Moura, meu grande exemplo de pesquisadora, que tem acompanhado meus passos desde o mestrado, sempre trazendo uma luz, através de seus ricos ensinamentos e que mesmo com sua rotina atribulada, se fez presente ao longo da caminhada.

A Cristiane Maciel (Ana), minha super-babá, que sempre esteve por perto, com seu carinho e competência, cuidando de mim por muitas vezes e ajudando a cuidar do meu filho, dando seu apoio nos meus momentos de ausência necessários para elaboração deste trabalho.

Aos amigos da CAE (Casa de Amparo Espiritual), especialmente os companheiros do nosso grupo de estudos, que sempre incentivaram e torceram por mim, com seus abraços, palavras amigas e preces, me ajudando a manter o equilíbrio e a lucidez ao longo desta trajetória.

A todas as pacientes que aceitaram participar desta pesquisa voluntariamente, com as quais aprendo muito, todos os dias, grandes lições de vida e de superação, sem as quais a

concretização deste trabalho não seria possível; agradeço acima de tudo, pela confiança em mim depositada.

Impossível nomear a todos, no que me desculpo se deixei de mencionar o nome de alguém querido, mas deixo meu muito obrigado do fundo do coração a todos os amigos e colegas, cujo carinho e acolhimento tornaram a distância física inexistente, que colaboraram direta ou indiretamente com a realização deste sonho.

“O saber a gente aprende com os mestres e os livros. A sabedoria se aprende com a vida e com os humildes”
(Cora Coralina)

“Ninguém vale pelo que sabe, mas sim pelo que faz com aquilo que sabe”(Leonardo Boff)

SAMPAIO, Aletheia Soares. **Estudo da interleucina-10 (IL-10) e Interferon-gama (INF- γ) em gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana**. 2012. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2012.

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo identificar os níveis de IL-10 e IFN- γ e sua influência sobre a carga viral e a contagem de linfócitos T CD4⁺ em gestantes com HIV. Foi realizada uma Revisão Sistemática da Literatura, utilizando 4 bases de dados encontrando-se, ao final desta revisão, apenas 3 artigos correlacionando a produção de citocinas com níveis de linfócitos e viremia, demonstrando-se a escassez de dados a cerca do tema. Realizou-se um estudo exploratório, tipo seccional, visando avaliar os níveis plasmáticos de IL-10 e IFN- γ correlacionando com os níveis de viremia e linfócitos T CD4⁺ em: gestantes HIV-positivas (G1); não-gestantes HIV-positivas (G2) e gestantes saudáveis (G3). Foram encontrados níveis medianos de IL-10 mais baixos no G1 comparados ao G2 e ao G3, com diferenças estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) e entre G1 e G3 ($p < 0,001$). Quanto ao IFN- γ , foram encontrados níveis mais altos no G1, com diferenças significantes entre G1 e G2 ($p=0,0076$) e G1 e G3 ($p=0,0038$). No G1, houve maiores médias da IL-10 após o uso de antirretrovirais com diferenças significativas antes e depois deste uso ($p = 0,01577$). No G1, houve uma tendência após do uso de ARVs, entre aquelas com pior imunidade ($CD4 < 350$), a ter mais altos níveis de IL-10 e as com melhor imunidade ($CD4 \geq 350$), ter IL-10 mais baixa, embora não significativo ($p=0,3142$ e $p=0,2056$, respectivamente). Quanto à situação virológica, antes e após dos ARV, gestantes com CV mais altas (≥ 1000 cópias/ml) tendiam a ter IL-10 mais altas, mas esta diferença foi significativa apenas após os ARV ($p = 0,046$). Foi encontrada ainda, entre as gestantes com HIV, uma correlação fracamente positiva dos níveis de IL-10 com viremia, levando a crer que esta citocina pode interferir realmente na replicação viral e na resposta imune ao HIV. Porém, faz-se necessário novos estudos para melhor esclarecimento desta possibilidade e melhor compreensão dos mecanismos imunológicos das interações entre o HIV a gestação.

Palavras- chaves: HIV, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, Citocinas, Gravidez, Interleucina-10, Interferon gama.

SAMPAIO, Aletheia Soares. Study of interleukin-10 (IL-10) and Interferon-gamma (INF- γ) in pregnant women infected with Human Immunodeficiency Virus. 2012. Thesis (Doctorate in Public Health) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2012.

ABSTRACT

This study aimed to identify the levels of the cytokines IL-10 and IFN- γ and his influence of on viral load (VL) count and CD4⁺ T lymphocytes in patients with HIV. We performed a systematic review of the literature, using 4 databases lying at the end of this review, only 3 articles, demonstrating the paucity of data about this topic. We conducted a cross-seccional exploratory study, to evaluate the plasma levels of IL-10 and IFN- γ correlate with levels of viremia and CD4⁺ T lymphocytes in: pregnant HIV-positive (G1), non-pregnant HIV-positive (G2) and healthy pregnant women (G3). It was found median levels of IL-10 lower compared the G1 to G2 and G3, with statistically significant ($p < 0.0001$) and G1 and G3 ($p < 0.001$). Regarding the IFN- γ were found higher levels in G1, with significant differences between G1 and G2 ($p = 0.0076$) and G1 and G3 ($p = 0.0038$). At G1, there were higher averages of IL-10 after use of medications with significant differences between the two moments ($p = 0.01577$). In G1, there was a trend after ARV use among those with poor immunity (CD4 < 350) to have the highest levels of IL-10 and with better immunity (CD4 \geq 350), having IL-10 lower, though not significant ($p = 0.3142$ and $p = 0.2056$, respectively). Regarding the virologic situation before and after ARV, women with higher VL (≥ 1000 copies / ml) tended to have higher IL-10, but this difference was significant only after the ARV ($p = 0.046$). It was found that, among pregnant women with HIV, a weak positive correlation levels of IL-10 with viremia, leading to believe that this cytokine may actually interfere with viral replication and immune response to HIV. However, it is necessary to further studies to better clarify this possibility and better understanding of the mechanisms of the interactions between HIV and pregnancy.

Key words: HIV, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Cytokines, pregnancy, Interleukin-10, Interferon gamma.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Média de contagem de linfócitos TCD4+ nos grupos de mulheres estudadas com infecção por HIV, gestantes e não-gestantes (G1 e G2) acompanhadas em um Serviço de Assistência Especializada em Recife	69
Gráfico 2 - Quantificação média da carga viral nos grupos de gestantes e não gestantes com HIV (G1 e G2) acompanhadas em um Serviço de Assistência Especializada em Recife.	70
Gráfico 3 - Concentrações plasmáticas medianas de IL-10 nos três grupos de mulheres estudadas acompanhadas em um Serviço de Assistência Especializada em Recife	72
Gráfico 4 - Concentrações plasmáticas medianas de IFN- γ nos três grupos de mulheres estudadas acompanhadas em um Serviço de Assistência especializada em Recife	72
Gráfico 5- Correlação entre os valores de IL-10 plasmáticos e Carga Viral nos grupos de mulheres com HIV gestantes e não-gestantes estudadas acompanhadas em um Serviço de Assistência Especializada em Recife	73
Gráfico 6 - Correlação entre os níveis medianos da IL-10 e o Indicador de Condição Social (ICS) nos grupos de mulheres estudadas.	76
Gráfico 7 - Correlação entre os níveis medianos do IFN- γ e o Indicador de Condição Social (ICS) no grupo de mulheres estudadas.	77
Gráfico 8 – Níveis medianos de IL-10 correlacionados à Carga Viral no momento após o uso de antirretrovirais nas gestantes com HIV (G1) acompanhadas em um Serviço de Assistência Especializada em Recife.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estudo da IL-10 e IFN- γ em gestantes infectadas pelo HIV. Perfil Sócio Epidemiológico das mulheres estudadas	66
Tabela 2- Estudo da IL-10 e IFN- γ em gestantes infectadas pelo HIV. Situação de diagnóstico, fecundidade, parceria sexual e situação sorológica dos parceiros das mulheres estudadas	67
Tabela 3- Estudo da IL-10 e IFN- γ em gestantes infectadas pelo HIV. Hábitos de vida das mulheres estudadas	68
Tabela 4- Níveis plasmáticos de linfócitos T CD4 ⁺ , Carga Viral do HIV, IL-10 e IFN- γ antes e após o uso de antirretrovirais em gestantes com HIV (G1) assistidas em um Serviço de Assistência Especializada Recife, 2011	70
Tabela 5- Indicador de Condição Social (ICS) em cada grupo de mulheres estudadas acompanhadas em um Serviço de Atendimento Especializado em Recife, 2011	76
Tabela 6- Níveis de IL-10 e IFN- γ antes e após o uso de antirretrovirais segundo condições sociais, de acordo com o Indicador de Condição Social (ICS) no grupo de gestantes com HIV (G1) acompanhadas em um Serviço de Atendimento Especializado em Recife, 2011	79
Tabela 7- Níveis de IL-10 antes e após o uso de antirretrovirais de acordo com a condição imunológica e virológica nas gestantes com HIV (G1) acompanhadas em um Serviço de Atendimento Especializado em Recife, 2011	81
Tabela 8- Níveis de IFN- γ antes e após o uso de antirretrovirais de acordo com a condição imunológica e virológica nas gestantes com HIV (G1) acompanhadas em um Serviço de Atendimento Especializado em Recife, 2011	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTG	<i>AIDS Clinical Trial Group</i>
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARVs	Antirretrovirais
AZT	Zidovudina
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CD4 ⁺	Contagens de linfócitos T CD4 ⁺
Células NK	<i>Células Natural Killers</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos
CISAM	Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros
CPqAM	Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães
CTAs	Centros de Testagem e Aconselhamento
CV	Carga Viral
CXCL-10	Quimiocina-ligante 10
DHEG	Doença Hipertensiva Específica da Gravidez
DNA	Ácido Desoxi-ribonucléico
DST	Doença Sexualmente Transmissível
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FIOCRUZ-PE	Fundação Oswaldo Cruz, Pernambuco
HAART	<i>Highly Active Antirretroviral Therapy</i>
HPV	Papiloma Vírus Humano
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDO	Indoleamina 2,3-dioxigenase
IFN- γ	Interferon- gama
IFN-I	Interferon-tipo I
IL	Interleucina
ICS	Indicador Composto de Condição Social
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
MHC	Complexo Maior de Histocompatibilidade
NEF	<i>Negative Factor</i> do HIV
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TLR	Receptores <i>Toll-like</i>
PACTG 076	<i>Aids Clinical Trial Group Protocol 076</i>
RNA	Ácido Ribonucléico
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
SM	Salário-mínimo
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
3TC	Lamivudina
TV	Transmissão Vertical
TGF- β	Fator de Crescimento Tumoral-beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
Treg	Células T regulatórias
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
UPE	Universidade de Pernambuco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 REFERENCIAL TEÓRICO CONCEITUAL	25
2.1 O sistema imune e a gravidez.....	25
2.2 A imunopatogênese da infecção pelo HIV	29
2.3 Pauperização da epidemia da AIDS no Brasil e suas influências sobre o sistema imune e o tratamento	33
2.4 Mulheres, vulnerabilidades e infecção pelo HIV	36
2.5 Infecção pelo HIV na gestação e a profilaxia da transmissão vertical.....	40
2.6 Fatores Relacionados à Transmissão Vertical do HIV	48
3 OBJETIVOS	52
3.1 Objetivo Geral	52
3.2 Objetivos Específicos	52
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	53
4.1 Desenho do Estudo	53
4.2 Local do Estudo	54
4.3 Amostra do estudo	54
4.3.1 Critérios de Inclusão	55
4.3.2 Critérios de Exclusão.....	56

4.4 Coleta e processamento dos dados	56
4.4.1 Amostras de material biológico.....	56
4.4.2 Dados Epidemiológicos e Biológicos do Estudo Transversal	57
4.4.3 Análise Estatística	59
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	61
6 RESULTADOS	62
6.1 Revisão Sistemática	62
6.2 Estudo Exploratório, Transversal	62
6.2.1 Perfil Sócio-epidemiológico.....	62
6.2.2 Perfil Imunológico e Viroológico.....	68
6.2.3 Perfil da IL-10 e INF- γ	71
6.2.4 Correlações entre IL-10 e INF- γ com os níveis de linfócitos T CD4+ e carga viral nos grupos de mulheres com HIV	73
6.2.5 Correlação entre os níveis de IL-10 e INF- γ e as condições sociais das mulheres estudadas.....	74
6.3 Impacto do uso dos ARVs sobre os níveis de IL-10 e INF-γ no grupo de gestantes com HIV (G1)	79
6.3.1 Níveis de IL-10 antes e após o uso de antirretrovirais em relação às contagens de linfócitos T CD4+ e Carga Viral no grupo de gestantes com infecção pelo HIV (G1)	80
6.3.2 Níveis de INF- γ antes e após o uso de antirretrovirais em relação às contagens de linfócitos T CD4+ e Carga Viral no grupo de gestantes com infecção pelo HIV (G1)	83

7 DISCUSSÃO	85
7.1 Revisão Sistemática	85
7.2 Perfis das Mulheres Estudadas	85
7.2.1 Sócio-epidemiológico	85
7.2.2 Quanto ao tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, fecundidade e situação sorológica dos parceiros	88
7.2.3 Imunológico e Viroológico	92
7.2.4 Quanto aos níveis de IL-10 e IFN- γ	95
7.3 Correlação da IL-10 e IFN-γ com os níveis de linfócitos T CD4+ e carga viral de gestantes com HIV	100
7.4 Correlação entre os níveis de IL-10 e IFN-γ e as condições sociais das mulheres estudadas	103
7.5 Impacto do uso dos ARVs sobre os níveis de IL-10 e IFN-γ no grupo de gestantes com HIV (G1)	106
7.6 Limitações do Estudo	109
8 CONCLUSÕES	113
9 RECOMENDAÇÕES	114
REFERÊNCIAS	115
APÊNDICE A – Artigo de Revisão Sistemática	132
APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (G1 e G2).....	143

APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (G3)	145
APÊNDICE D- FICHA DE COLETA DE DADOS (G1)	147
APÊNDICE E- FICHA DE COLETA DE DADOS (G2)	149
APÊNDICE F - FICHA DE COLETA DE DADOS (G3)	151
ANEXO- A: Parecer de Aprovaçãode projeto pelo CEP/ CPqAM	153

|

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, foram notificados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), até junho de 2011, mais de 600 mil casos da Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS), sendo cerca de 34,6% no sexo feminino. A razão por sexo da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no país vem diminuindo ao longo da série histórica, tendo se modificado bastante em relação ao início da epidemia. Em 1985, tinha-se para cada 26 casos entre homens, apenas um caso entre mulheres; em 2010, essa relação foi de 1,7 homens para cada caso em mulheres, ratificando a chamada “feminilização” da epidemia. Sendo assim, com o surgimento de casos entre mulheres em idade fértil, surgiu uma preocupação com a transmissão vertical (TV) do HIV. Foram notificados no país, entre 1980 a junho de 2011, um total de 13.540 casos de AIDS entre menores de 13 anos de idade, tendo sido identificada, dentre estes, uma proporção de 85,8% relacionados com essa categoria de exposição. Entre o ano de 2000 e junho de 2011, foi notificado no SINAN um total de 61.789 casos de infecção pelo HIV em gestantes no Brasil, sendo 8.493 (13,7%) na Região Nordeste (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - AIDS E DST, 2011).

O protocolo AIDS *Clinical Trial Group* (ACTG) 076 comprovou que a taxa de transmissão vertical do HIV, sem qualquer intervenção profilática, situa-se em torno de 25 % (CONOR et al., 1994). No entanto, pode ser reduzida para níveis próximos de zero até 2% por meio de intervenções preventivas adequadas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000). No entanto, no Brasil, embora estas intervenções estejam disponíveis para toda gestante infectada pelo HIV e seus recém-nascidos, as dificuldades da rede em prover um diagnóstico laboratorial precoce da infecção pelo HIV, através de testes oferecidos no pré-natal, principalmente para as populações mais vulneráveis, bem como a qualidade da assistência pré-natal e no parto, ainda está aquém do desejável (BRASIL, 2007). Pode-se estimar que persiste uma falha importante, de aproximadamente 50%, na cobertura da testagem do HIV nessa população e consequentemente, nas medidas de profilaxia da transmissão vertical (BRASIL, 2012). E embora tenha havido uma diminuição nas taxas de transmissão vertical do HIV após a implementação das medidas profiláticas no Brasil, nas regiões Norte e Nordeste, essas taxas são mais altas que em outras regiões, indicando uma qualidade de assistência pré-natal mais precárias nestas localidades e consequentemente, dificuldades em efetuar tais medidas (BRITO et al., 2006).

Na gravidez, o funcionamento do sistema imune está alterado, tanto nas mulheres infectadas pelo HIV como naquelas não infectadas (MINKOFF, 1995). A fim de evitar uma

possível “rejeição” do feto pelo organismo materno, tanto o epitélio uterino como o trofoblasto secretam citocinas, incluindo o Fator de Crescimento Tumoral-beta (TGF- β), interleucina (IL)-4 e interleucina-10. Esse perfil tende a promover respostas imunes do tipo Th2 e suprimir respostas do tipo Th1 (JANEWAY et al., 2002a). Além deste padrão de resposta, outros mecanismos corroboram para a manutenção da “tolerância” das respostas do organismo materno, permitindo que o sistema imune da mãe não responda aos antígenos fetais. Destacam-se as barreiras anatômicas entre mãe e feto, prevenindo o acesso das células imunológicas maternas aos antígenos fetais e ainda as células fetais podem suprimir a expressão de aloantígenos como também o feto pode gerar uma supressão imune local específica, protegendo das agressões próprias do organismo materno. Todavia, são mantidas as respostas maternas necessárias à proteção contra outros microorganismos (KOCH et al., 2007). Todas estas alterações são mediadas por fatores produzidos pelo próprio concepto e pelas mudanças hormonais ocorridas durante a gravidez. Sabe-se que a progesterona e o estrógeno são importantes moduladores da produção de citocinas (OSTENSEN; FORGER; VILLIGER, 2006) e que a progesterona tem propriedades imunossupressivas e, portanto, sua produção em altos níveis, como ocorre na gestação, contribui para uma gravidez sem intercorrências, permitindo uma mudança adequada de resposta imune com predomínio de respostas do tipo Th2, gerando uma adequada interface materno-fetal (PICCINI et al., 2000; SZEKERES-BARTHO; WEGMMAN, 1996). O estrógeno e a progesterona fazem ainda diminuir os níveis de Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α), IL-1 e Interferon-gama (IFN- γ) e aumentam a produção da IL-10 pelas células T maternas (PICCINI et al., 2000).

A IL-10 é uma citocina que tem efeitos anti-inflamatórios e supressivos na maioria das células hematopoiéticas e indiretamente suprime a produção de outras citocinas e proliferação de células T CD4⁺ efectoras antígenos-específicas, inibindo a capacidade de células apresentadoras de antígenos, incluindo as células dendríticas, células de Langerhans e macrófagos. Em contraste, a IL-10 também produz efeitos estimulatórios nas células T efectoras CD8⁺ aumentando sua capacidade citotóxica e de proliferação (RONCAROLO et al., 2006). Na gravidez existe ainda a ação de um hormônio chamado relaxina produzido pelo corpo lúteo e pela decídua, que age contrabalanceando a atividade da progesterona e promovendo uma resposta adequada do tipo Th1, que é necessária para proteger a mãe da agressão de patógenos intracelulares (PICCINI et al., 2000).

O IFN- γ , por sua vez, é uma citocina predominantemente inflamatória, que participa intensamente da resposta imune na fase aguda da infecção pelo HIV. Seu aumento ocorre rapidamente e mantém altos níveis sustentados, diferentemente da IL-10 que, na fase aguda da

infecção pelo HIV, aumenta lenta e tardiamente (MCMICHAEL et al., 2010). Alguns estudos *in vitro* sugerem que produtos genéticos do próprio HIV podem induzir ativação direta ou indireta de linfócitos e macrófagos e a liberação de citocinas e quimiocinas, que levariam à estimulação do sistema imune. Altos níveis de outras citocinas pró-inflamatórias têm sido observados em estágios mais iniciais da infecção pelo HIV, corroborando para o estabelecimento da persistente ativação do sistema imune e alimentando o ciclo de replicação viral que, na fase crônica, poderá levar à exaustão do sistema imune e ao surgimento da AIDS (APPAY; SAUCE, 2008).

Em mulheres e mais especificamente em gestantes, os mecanismos que causam as respostas das células T maternas para possibilitar uma gestação saudável na vigência da infecção pelo HIV, permanecem incertos. Paolino et al. (2005), ao estudarem 12 gestantes HIV-positivas, visando avaliar o impacto da infecção viral na imunomodulação materna, encontraram níveis elevados de IL-10 em gestantes HIV-positivas com carga viral menor que 10.000 cópias de RNA/ml. Estes resultados sugerem que o aumento na produção de IL-10 exerce uma pressão negativa na replicação do HIV, o que poderia promover melhor controle da doença materna e reduzir o risco de transmissão vertical deste vírus (PAOLINO et al., 2005). Outro estudo recente, de Bento et al. (2009), com uma amostra de 62 gestantes HIV-positivas evidenciaram altos níveis de secreção de IL-10 nesta população, que foi claramente relacionada *in vitro* a uma baixa replicação do HIV-1. Neste mesmo trabalho, os autores demonstraram ainda que o uso da terapia antirretroviral em gestantes levaria a um aumento nos níveis séricos de IL-10 e que estes níveis estão inversamente relacionados ao risco de transmissão vertical (BENTO et al., 2009).

Muitas evidências levam a crer que uma “rede” de citocinas, produzidas por células T maternas funcionaria como importante elemento na imunomodulação da gestação. O impacto da infecção pelo HIV sobre esta rede de citocinas e na manutenção da gestação tem sido pouco investigado. Até o momento, a caracterização do perfil de citocinas maternas e sua correlação com a dinâmica da replicação do HIV ou com a contagem de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ também não foi muito bem estudada. Esta correlação pode ter, possivelmente, um importante impacto no risco de transmissão vertical e na progressão da infecção pelo HIV para “AIDS-doença”. Alguns autores (CLERICI; SHEARER, 1993), sugeriram como marcador de progressão para a AIDS, os baixos níveis de IL-2 e IFN- γ e níveis elevados de IL-10 e IL-4. Mais recentemente, Meira et al. (2008), vêm demonstrando a importância da avaliação do perfil de citocinas em indivíduos infectados pelo HIV, correlacionando com os

esquemas de terapia antirretroviral, a fim de verificar como o tratamento afeta a resposta imune.

Entretanto, apesar de vários estudos realizados (CLERICI; SHEARER, 1993; MEIRA et al., 2004; MEIRA et al., 2008; ORSILLES et al., 2009; PRICE et al., 2006; SOUFIAN et al., 2012) a respeito de perfil de citocinas em indivíduos HIV-positivos, ainda se sabe pouco sobre a interface gravidez e infecção pelo HIV, fazendo-se necessário compreender melhor os fenômenos imunológicos e virológicos envolvidos nesse processo. Portanto, este estudo poderá evidenciar importantes informações que poderão subsidiar estratégias terapêuticas, incluindo novos imunoterápicos ou novas opções de quimioprofilaxia, promovendo uma melhor adequação das diretrizes de saúde direcionadas a populações de gestantes infectadas. Além disso, os resultados obtidos contribuirão para um melhor entendimento da relação entre o HIV e a gravidez e conseqüentemente para um melhor acompanhamento das mulheres infectadas por este vírus.

2 REFERENCIAL TEÓRICO CONCEITUAL

2.1 O sistema imune e a gravidez

Muitas questões têm sido levantadas sobre o mecanismo de adaptação imunológica da mãe, permitindo o sucesso da gestação e a não rejeição do feto, desde a década de 50, quando o imunologista estudioso em transplantes, Peter Medawar constatou a possibilidade de o feto expressar antígenos paternos podendo causar uma intolerância imunológica pelo organismo materno (MEDAWAR, 1953). Desde então, muitas teorias tem procurado explicar o que ocorre na gravidez saudável, do ponto de vista imunológico, que permite o sucesso da gestação. Apesar de antigas, as teorias levantadas pelo referido autor permanecem parcialmente válidas e trouxeram importantes contribuições no campo da imunologia reprodutiva, na medida em que propõem explicações para o fenômeno de tolerância materna à presença do feto a partir de três mecanismos principais: a separação anatômica entre mãe e feto; a imaturidade antigênica do feto; e a inexistência de resposta imunológica por parte da mãe. Para vários autores, que pactuam das idéias de Medawar, a aceitação materna do feto resulta principalmente do isolamento do embrião num ambiente semi-permeável, onde seja possível uma resposta imunomodulada, permitindo este reconhecimento, sem rejeição, compatível com uma gestação saudável (BILLINGTON, 2003; PEREIRA et al., 2005; SARAFANA et al., 2007).

O entendimento da interface materno-fetal e seu paradoxo imunológico ainda persistem como um desafio para a Imunologia atual, mas vem sendo ampliado com o passar dos anos. Para Nahmias e Kourtis (1997), a idéia de que uma gestante torna-se globalmente imunossuprimida para tolerar a presença do “aloxerto” fetal é um conceito incompleto e incompatível com a sobrevivência da espécie humana. Atualmente, ganha lugar uma percepção de que a combinação de um conjunto de fatores imunológicos maternos e fetais conspira e até mesmo estimula o crescimento do conceito semi-alogênico. Então, para alguns autores, o feto viveria num ambiente estéril e isolado, desenvolvendo seu sistema imune adequado, embora imaturo, enquanto, paralelamente, o sistema imune materno não rejeita o que lhe parece “estranho” ao mesmo tempo permitindo o desenvolvimento do sistema imune fetal (AAGAARD- TILLERY; SILVER; DALTON, 2006).

Para Robertson, o sistema imune materno funciona de forma articulada com cada etapa do processo reprodutivo, desde a concepção até a implantação do embrião e o desenvolvimento da placenta. Esta autora considera as idéias de Medawar, ao explicar a

tolerância materna ao feto, incompletas e insuficientes. Ela afirma ser oportuna a exposição do sistema imune materno aos antígenos paternos, desde o momento peri-concepcional, a partir do contato com fluidos seminais até o momento da implantação do conceito. Para ela, a supressão da resposta imune materna, com o isolamento do feto em um compartimento separado, não traria benefícios, já que impediria o organismo feminino de exercer uma espécie de “controle de qualidade”. Este, por sua vez, ocorreria ao identificar situações desfavoráveis ao desenvolvimento do conceito, como por exemplo, presença de infecções, gametas masculinos de má-qualidade, alterações cromossômicas, dentre outras (ROBERTSON, 2010). Neste contexto, o funcionamento adequado do sistema imune inato e adaptativo e seus diversos elementos são fundamentais para o sucesso de uma gestação.

A participação do sistema imunológico no momento da concepção vem sendo estudada através de experimentos em animais e alguns poucos em humanos. O controle da concepção pelo sistema imune feminino envolve a participação de diversas células do sistema imune inato e adaptativo, a começar pelo efluxo intenso de células inflamatórias, principalmente neutrófilos e macrófagos no trato reprodutivo feminino, levando à destruição por fagócitos de espermatozóide danificados ou com movimento lento, selecionando desta forma, aqueles mais adequados à fertilização (ROBERTSON, 2005, 2007). Ainda não está claro como ocorreria a apresentação do sistema imune paterno ao organismo materno, mas em animais, foi demonstrado que as células T femininas reconhecem antígenos paternos presentes no líquido seminal que são apresentados pelas células dendríticas femininas e ativam linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ em linfonodos próximos ao trato reprodutivo (JOHANSSON et al., 2004; MOLDENHAUER et al., 2009). Estas observações sugerem que o líquido seminal e a qualidade dos seus gametas seria um fator determinante para a ocorrência ou não da concepção. Alguns autores levantam a possibilidade de que a resposta imune neste momento inicial da concepção seria específica para cada parceiro, já que o líquido seminal contém antígenos do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) e ainda que esta resposta seria dotada de memória e influenciaria na destruição de gametas derivados de futuros parceiros (JORDAN; BRUFORD, 1998; MOLDENHAUER et al., 2009).

É importante salientar que as citocinas são proteínas secretadas por células do sistema imune inato e adaptativo que mediam muitas funções destas células. Também são referidas como mediadores de respostas biológicas, já que podem participar, estimulando ou inibindo, a resposta inflamatória, a resposta imune, o crescimento e diferenciação de linfócitos e a ação de células efectoras para eliminar diferentes tipos de antígenos e ainda pode participar do processo de hematopoiese. O termo “citocina” é um termo genérico, mais amplo e mais

utilizado para designar estas substâncias. Mas pelo fato de muitas citocinas serem produzidas pelos leucócitos, do tipo macrófagos e células T e terem ação sobre outros leucócitos, elas também são chamadas de “interleucinas”. Para padronizar a nomenclatura, à medida que uma nova citocina é descoberta, ela passa a ser designada pelo termo “interleucina”, com a sigla IL e seguida de um número (ABBAS et al., 2010b).

Para que a gestação se desenvolva com sucesso, é necessário um balanço adequado de citocinas, desde a sua fase inicial. As citocinas assumem um papel complexo, atuando sobre a modulação da resposta imune, influenciando no comportamento individual e na interação dos diversos tipos celulares na interface-materno-fetal (MICHELON et al., 2006). Alguns autores têm atribuído às citocinas e a outros fatores solúveis um papel importante no desenvolvimento do trofoblasto. Entretanto, ainda é incerto se, em humanos, as citocinas como TNF α e IFN- γ inibem o crescimento do trofoblasto conforme foi demonstrado em estudos em animais ou se as citocinas podem inibir a proliferação de células endometriais e interromper a implantação ou o desenvolvimento do embrião. Porém, a presença das citocinas inflamatórias IL-1, IL-2, TNF- α e IFN- γ experimentalmente induzida resultou em perda da gestação em modelos animais e embora estejam presentes em níveis fisiológicos em humanos durante a gestação saudável, sua presença em altos níveis tem sido detectada em diversas condições patológicas tais como infecções e hipóxia (AAGAARD-TILLERY; SILVER; DALTON, 2006; BENYO; MILES; CONRAD et al., 1997; BONE, 1991; HILL; HAIMOVICI; ANDERSON, 1987; HILL et al., 1992).

O IFN- γ é uma citocina sabidamente relevante para a imunologia do sistema reprodutivo. Suas principais fontes são as células *natural killers* (NK) e as células T CD4⁺ ativadas e seus principais alvos são as células T CD4⁺, CD8⁺ e macrófagos. Seu principal papel no processo de reprodução humana seria o de aumentar a expressão do MHC de classe II e a ativação dos macrófagos. A IL-10, por sua vez, tem como principais fontes as células T e macrófagos, tendo como principais alvos os macrófagos sobre os quais exercem potente atividade de inibição (AAGAARD-TILLERY; SILVER; DALTON, 2006). Em placentas de gestações a termo, o IFN- γ foi demonstrado aumentar a expressão de um gene chamado Indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), cujo papel não está bem definido, mas foi demonstrado estar em menores níveis em situações de pré-eclâmpsia e seu papel pode estar envolvido também em perdas recorrentes da gestação (SANTOSO et al., 2002).

Um outro fator importante na adaptação imune da mãe ao feto, ainda pouco compreendida, é o papel das células T regulatórias (Treg). Estas células têm uma função crucial na indução de tolerância periférica a antígenos próprios ou estranhos (RONCAROLO

et al., 2006). Existem duas classes principais de células T regulatórias, descritas como célula Treg tipo 1 (Tr1) e células Treg CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺, que diferem entre si por características biológicas várias e pelo perfil de citocinas que são capazes de secretar, principalmente IL-10 e TGF- β (RONCAROLO; LEIVINGS, 2000; BATTAGLIA et al., 2006). Alguns autores têm demonstrado a partir de modelos animais, que ocorre um aumento das células Treg CD4⁺ CD25⁺ durante a gestação e que esta expansão não é dependente da presença de aloantígenos fetais. Eles afirmam que este raciocínio pode ser extrapolado para a gestação em humanos e pode ser a chave para a compreensão da tolerância materna ao feto (ALUVIHARE; KALLIKOURDIS; BETZ, 2004). Somerset et al. (2004), observaram, ao avaliarem mulheres grávidas, um aumento das células Treg circulantes tanto durante as fases precoces da gestação, com um pico durante o segundo trimestre e um declínio no período após o parto, sugerindo um papel importante destas células na interface materno-fetal. Porém, o mecanismo através do qual as células Treg suprimem ou modulam as respostas imunes maternas ainda é incerto. Mecanismos baseados no papel das citocinas TGF- β e IL-10 tem sido sugerido. As células Treg CD4⁺ CD25⁺ expressam genes de receptores ligados à família para fator de necrose tumoral induzido por glicocorticóides (GITR), Proteína 4 associada aos linfócitos T citotóxicos e TGF- β em sua superfície. E ainda produzem TGF- β e IL-10 solúveis, as quais contribuem para sua atividade supressora (SAKAGUCHI, 2004). Vale ressaltar, contudo, que nenhum destes marcadores são exclusivos das células Treg, podendo frequentemente ser expressos por células T efectoras ativadas (ALUVIHARE; KALLIKOURDIS; BETZ, 2005). E ainda é importante lembrar que a expansão das células Treg que ocorre durante a gestação é dirigida por mudanças hormonais, sendo o estrógeno e a progesterona responsáveis por várias modificações do sistema imune (BEAGLEY; GOCKEL, 2003).

A gestação permaneceu por longo tempo como um modelo de fenômeno essencialmente Th2, ou seja, onde haveria o predomínio apenas de respostas anti-inflamatórias, sendo as respostas inflamatórias consideradas “prejudiciais” para o feto, teoria esta defendida por Wegmann et al. (1993). Este conceito, que durante algum tempo manteve-se como um paradigma da imunologia, embora seja verdadeiro, tornou-se insuficiente para explicar as reações imunológicas da gestação e vem sendo substituído pela idéia de que as citocinas inflamatórias também tem o seu papel na fisiologia da gravidez (CHAOUAT et al., 2004). Hanna et al. (2000), demonstraram que no primeiro e segundo trimestre da gestação, ocorre uma alta expressão de IL-10 (citocina predominantemente anti-inflamatória) e que estes níveis vão baixando próximo ao momento do parto. Neste momento, surgem citocinas inflamatórias como o IFN- γ (HANNA et al., 2000). As citocinas inflamatórias também

participam do processo de implantação, placentação e do primeiro e início do segundo trimestre da gestação, onde faz-se necessário ocorrer resposta inflamatória intensa. É quando está ocorrendo a invasão do endométrio pelo blastocisto, que tem que romper as barreiras do útero para a sua implantação, seguida pela substituição do endotélio vascular pelo trofoblasto para permitir a adequada circulação fetal-placentária (DEKEL et al., 2010; MOR et al., 2011). Portanto, na gravidez podem ser observadas distintas fases imunológicas, que tornam as respostas imunes mais complexas do que possa parecer. Observa-se uma primeira etapa pró-inflamatória, conforme acima descrito, seguida de uma segunda etapa, onde o crescimento fetal é caracterizado por um desenvolvimento simbiótico entre mãe e feto, com predomínio de respostas anti-inflamatórias, que perdura pelo segundo e terceiro trimestre, até próximo ao parto. Neste momento, novamente um ambiente pró-inflamatório promove a contração uterina para desencadear o trabalho de parto e permitir a expulsão do feto (MOR; CARDENAS, 2010). A IL-10 com seu duplo papel de imunomoduladora, mas predominantemente anti-inflamatória, participa dos processos de imunomodulação da inflamação e sua presença e ação é fundamental nas distintas etapas da gravidez (HANNA et al., 2000; MOCELLIN et al., 2003; MAYNARD; WEAVER, 2008).

2.2 A imunopatogênese da infecção pelo HIV

O HIV é um retrovírus envelopado, classificado como um lentivírus, por conta do curso prolongado da doença que produz. Ele possui duas fitas de RNA que é capaz de ser transcrito em DNA na célula hospedeira, pela enzima transcriptase reversa e com a incorporação do seu genoma ao do hospedeiro, através de uma enzima denominada integrase viral. A cópia de DNA integrada ao genoma da célula hospedeira é conhecida como provírus e a sua transcrição é intensa durante a fase de replicação viral, no início da infecção pelo HIV, produzindo partículas virais infecciosas no interior de células T ativadas. A capacidade do HIV penetrar em diferentes tipos de células, ou seja, o tropismo celular do vírus é determinado pela presença de receptores específicos na superfície das referidas células hospedeiras (JANEWAY et al., 2002b; ROSENBERG; FAUCI, 1991). Neste processo, participam as glicoproteínas do envelope viral, chamadas gp120 e gp40 que permitem ligações de alta afinidade às moléculas CD4 expressas na superfície de células como os linfócitos T CD4⁺, os monócitos, os macrófagos e as células dendríticas. Para que as ligações entre os vírus e as células hospedeiras ocorram, é necessária ainda a presença de co-receptores como o chamado CCR5, que está presente principalmente em macrófagos e o CXCR4, presente nas células T (FENG et al., 1996). Existem variantes do HIV e os tipos de células

que eles infectam são determinadas em parte pelo tipo de receptor de quimiocina que é utilizado como co-receptor e a deficiência genética de alguns destes co-receptores pode conferir alguma proteção contra a transmissão sexual do HIV (JANEWAY et al., 2002b; KEDZIERSKA et al., 2003).

No processo de entrada do HIV no organismo ainda existem mecanismos que precisam ser melhor elucidados. As células dendríticas presentes na epiderme, derme ou lâmina própria do trato genital são os alvos iniciais expostos à infecção pelo HIV. Elas capturam e como apresentadoras de antígenos que são, transportam ou são infectadas pelo próprio HIV e o levam aos linfonodos, infectando então os linfócitos T CD4⁺ ativados (KEDZIERSKA et al., 2003). Os tecidos linfóides seriam, então, os principais reservatórios do HIV, onde estão presentes células T CD4⁺, monócitos, macrófagos e células dendríticas infectados, que são capazes de abrigar o vírus muitas vezes sem serem mortos por ele, permitindo sua disseminação a outros tecidos, fazendo com que a infecção permaneça latente por vários anos (JANEWAY et al., 2002b). A replicação do HIV em células de linhagens de macrófagos depende de alguns fatores como o genótipo viral, o genótipo da célula hospedeira e de influências do microambiente, como a expressão de receptores da superfície da célula e da presença de citocinas e quimiocinas (KEDZIERSKA et al., 2003).

A infecção pelo HIV e a sua replicação sofre influência de uma rede de citocinas produzidas por uma variedade de células sobre as quais podem exercer funções estimulatória, inibitórias ou ambas. Na fase aguda da infecção pelo HIV, enquanto ocorre o rápido aumento da viremia, as citocinas e quimiocinas aumentam de forma rápida e fugaz, como a IL-15, interferon-tipo I (IFN-I) e a quimiocina-ligante 10 (CXCL-10) e outras aumentam rapidamente e mantêm os altos níveis sustentados, como a IL-18, Fator de Necrose Tumoral (TNF), IFN- γ e a IL-22, funcionando como mediadoras da imunopatologia da infecção. Algumas destas citocinas têm atividade antiviral, como o IFN-I e outras, como a IL-15 e IL-18 aumentam respostas imunes inatas ou adaptativas. Os sítios celulares que promovem a ativação de tais citocinas na fase aguda da infecção ainda não estão claramente identificados, mas provavelmente incluem células T CD4⁺ com receptores CCR5⁺, células dendríticas ativadas, monócitos, macrófagos, células NK, e células T específicas contra o HIV (MCMICHAEL et al., 2010). O IFN- γ possui atividades antiviral, antiproliferativa e imunomodulatória e ainda está envolvido em inibir a replicação viral do HIV em monócitos e macrófagos. O IFN- γ também modula a expressão da molécula CD4⁺ de superfície, inibindo a entrada do HIV-1 nas células e interferindo na ligação dos co-receptores CCR5 e CCR3 (DHAWANA et al., 1995).

A infecção pelo HIV, por si, induz uma ativação crônica do sistema imune causada por vários fatores, que ainda permanecem incompletamente compreendidos e são a chave para o entendimento da imunopatogênese da infecção pelo HIV e sua progressão para a AIDS. Taxas mais altas de ativação e proliferação das células T CD4⁺ e CD8⁺ são observadas em indivíduos infectados pelo HIV e não se restringem a estas células, estendendo-se também às células B, células NK e macrófagos. Tal ativação decorre, não apenas do efeito direto do vírus nas células T, mas de diversos possíveis fatores que ainda são pouco determinados (SODORA; SILVESTRI, 2008). Dentre as causas possíveis de ativação imune durante a infecção pelo HIV, pode-se citar a ação direta do vírus sobre as células T, a partir da ligação de suas proteínas do envelope (gp120/160) ao linfócito T CD4⁺ e/ou ao receptor CCR5, resultando em uma sinalização intracelular (ASCHER; SHEPPARD, 1991) ou através da habilidade do NEF^{1*} (*Negative Factor*) do HIV de modular a expressão do receptor de células T CD3 em células infectadas (SCHINDLER et al., 2006). Outro fator capaz de induzir ativação imune sistêmica é a resposta imune do hospedeiro, tanto a partir da imunidade inata, envolvendo células dendríticas plasmocitóides através da estimulação de receptores *Toll-like* (TLR), resultando na ativação da imunidade adaptativa específica contra o HIV, induzindo respostas humoral e celular (BEIGNON et al., 2005; FONTENEAU et al., 2004). O papel da resposta imune adaptativa HIV-específica é complexo devido ao fato de sua natureza dupla, que por um lado é benéfica porque suprime a replicação viral e por outro, alimenta a ativação crônica das células T, uma vez que o vírus escapa da resposta imune (SODORA; SILVESTRI, 2008).

A imunodeficiência associada à progressão da infecção pelo HIV resulta da ativação crônica do sistema imune que leva a um declínio do número de linfócitos T CD4⁺ e uma função deficiente tanto das células T, dos macrófagos e no desarranjo da produção de citocinas (DIAMOND et al., 1988; KEDZIERSKA et al., 2000). Alguns autores como Clerici e Shearer (1993) afirmam que na infecção pelo HIV, ocorre uma mudança no predomínio de citocinas tipo Th1 para a resposta do tipo Th2, levando assim, a uma diminuição na produção de IL-2 e INF- γ , que são predominantemente Th1; e um aumento na secreção de IL-14 e IL-10, que são predominantemente Th2. Tanto as células T CD4⁺ quanto as células T CD8⁺ tem demonstrado expressar altos níveis de IL-10 em indivíduos com infecção por HIV. Todavia, o papel supressor das células T CD8⁺ IL-10 positivas não está bem esclarecido. A produção de IL-10 por células T CD4⁺ regulatórias suprime as funções tanto das células T CD4⁺ quanto T

*Consiste em uma proteína viral do HIV que participa ativamente do processo de replicação viral e se expressa abundantemente durante os estágios iniciais da infecção.

CD8⁺ *in vitro*. Elrefaei e colaboradores demonstraram que *in vitro* células T CD8⁺ produtoras de IL-10 melhoram a atividade citotóxica das células T em destruir células-alvo infectadas por HIV (ELREFAEI et al., 2007).

Recentemente, também foi proposto que a ativação imune associada ao HIV é causada em parte pela translocação de produtos microbianos no lúmen intestinal para a circulação sistêmica, por conta da depleção de células T CD4⁺ na lâmina própria intestinal, levando à ativação do sistema imune através da ligação a receptores *Toll like* (BRENCHLEY, 2006). Outros patógenos, como parasitas, incluindo, mas não exclusivamente os chamados agentes “oportunistas” da AIDS, podem também ter um papel de aumentar o nível de ativação da resposta imune (BORKOW; BENTWICH, 2006).

Na fase crônica da infecção, um outro fator potencial na ativação imune crônica, que não é antígeno-específico é a ativação de linfócitos T e B causada pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1, dentre outras (SODORA; SILVESTRI, 2008). Corroboram com este processo a depleção e/ou disfunção das células T regulatórias CD4⁺, que têm um papel duplo em suprimir a ativação imune crônica e atenuar a resposta efetiva das células T na infecção crônica pelo HIV (BAKER et al., 2007).

Visto que o sistema imunológico do hospedeiro não consegue eliminar o vírus no caso de infecção pelo HIV, o impedimento da replicação viral do vírus e da ativação de seus reservatórios permanece como desafio para o tratamento e controle da progressão para a AIDS. Estudos tem demonstrado que ocorre replicação viral persistente em linfócitos T CD4⁺ de pacientes em uso regular de *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) durante mais de nove anos, mesmo com persistência de viremia indetectável (CHUN et al., 2005). A replicação do HIV é determinada tanto por fatores virais como por fatores do hospedeiro e uma variedade de citocinas está envolvida neste processo, levando a um perfil anormal destas citocinas, o qual pode ser parcialmente revertido pela HAART com recuperação do número de linfócitos T CD4⁺ (KEDZIERSKA; CROWE, 2001). Porém, alguns autores recentemente demonstraram que apesar da normalização parcial dos níveis de citocinas pós-HAART, o estágio de hiperativação crônica das células B persiste, mesmo após dois a três anos do início da terapia e isto pode estar implicado no surgimento de infecções oportunistas (REGIDOR et al., 2011). E ainda, vale ressaltar que a HAART não consegue eliminar completamente o HIV, de modo que ao ser interrompida a terapia, os vírus residuais presentes nos reservatórios potenciais rapidamente crescem, permitindo a progressão da doença (CHUN et al., 1999). Portanto, é necessário que a HAART seja composta de esquemas de drogas com diferentes modos de ação que influencie a replicação viral em várias etapas e assim, possa afetar os

reservatórios celulares, melhorando a supressão sustentada da replicação viral (MARSDEN; ZACK, 2008). Propostas experimentais utilizando citocinas como a IL-2 por via subcutânea como imunoterápico intermitente associado à HAART, tem verificado uma maior expansão e função dos linfócitos T CD4⁺ do que no grupo utilizando apenas a HAART. Assim, o uso de citocinas como estratégia complementar à HAART poderia compensar as limitações da terapia medicamentosa, que incluem dificuldade de adesão, resistência viral e toxicidade (LEVY et al., 2003).

2.3 Pauperização da epidemia da AIDS no Brasil e suas influências sobre o sistema imune e o tratamento

Além da “feminilização” e “heterossexualização”, a epidemia de AIDS no Brasil, ao longo da série histórica, vem expressando casos da doença entre populações de classes sociais cada vez menos favorecidas, ressaltando-se pela tendência ao acometimento de indivíduos com menor grau de instrução, sendo este fato indicativo de pior condição social, convencendo-se determinar como “pauperização” da epidemia (PARKER; CAMARGO Jr., 2000). Um entendimento mais completo dessa tendência epidemiológica da doença leva a reflexões sobre questões relacionadas à vulnerabilidade à infecção pelo HIV e a melhor conceituação de tais situações, que envolvem questões sociológicas e antropológicas faz-se necessário para uma melhor adequação das políticas públicas direcionadas a essas populações e suas especificidades (BASTOS; SZWARCOWALD, 2000).

A epidemia de AIDS no Brasil, apesar de ter se iniciado em estratos sociais de maior escolaridade, foi se disseminando progressivamente para estratos sociais de menor escolaridade, fato este que foi ratificado pelas maiores incidências em tais grupos da população em ambos os sexos (FONSECA et al., 2000). A escolaridade, por sua vez, surge como um dos indicadores mais importantes do nível sócio-econômico associado à saúde das populações, podendo ser considerado como determinante de saúde (ARBER, 1996). A baixa escolaridade como indicativo de pobreza traz associações com um arsenal de limitações nas condições de vida, que combinam déficit habitacional, moradias em áreas de risco, falta de segurança e de serviços públicos de qualidade, dentre outras que juntas expressam um contexto de maiores vulnerabilidades às doenças, dentre elas as doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e a AIDS (TAQUETTE, 2011).

Alguns autores tem demonstrado a associação entre pobreza, violência e sexo feminino com um maior risco de DSTs e AIDS (TAQUETTE et al., 2003; TAQUETTE;

VILHENA; PAULA, 2004). O papel das DSTs ou Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) como fator de risco para a transmissão do HIV está estabelecido bem como que as DSTs e ISTs são mais comuns entre os seguimentos populacionais mais pobres (BASTOS; SZWARCOWALD, 2000). Ademais, as populações pobres vivem em espaços com altas concentrações populacionais, onde há além de uma maior difusão de doenças, um menor acesso a serviços de saúde e a presença de fatores como as iniquidades, que geram violências e a discriminação racial que potencializam as dificuldades. Ao estudar 816 adolescentes negras de dez favelas do Rio de Janeiro, Taquette (2011) afirmou haver entre a população do seu estudo, violência não apenas dentro das famílias como também nas escolas e registrou diversas queixas dessa população quanto às dificuldades de acesso aos serviços de saúde, discriminação, longas esperas para o atendimento, mau atendimento e episódios de agressão verbal aos funcionários dos serviços de saúde. Todos esses fatores foram apontados como relacionados a uma maior vulnerabilidade às DSTs e à AIDS (TAQUETTE, 2011).

Convém ressaltar que a pobreza, em sua essência, corresponde à condição de não satisfação de necessidades humanas elementares como alimentação, abrigo, vestuário, assistência à saúde, dentre outras. Convém lembrar que embora fome, desnutrição e pobreza não sejam a mesma coisa, compartilham muitas vezes suas causas e vítimas. As deficiências nutricionais, tanto pelo aporte alimentar insuficiente quanto pelo aproveitamento inadequado dos alimentos ingeridos, podem ocorrer na vigência de condições de pobreza como ser motivados também pela presença de doenças infecciosas (MONTEIRO, 2003).

Para funcionar adequadamente, o sistema imune necessita de alguns nutrientes, cuja deficiência pode ter um impacto bastante negativo em sua função (SATYARAJ, 2011). A infecção pelo HIV pode afetar o estado nutricional e esse impacto inicia-se na fase assintomática permanecendo com a progressão da doença (SUTTAJIT, 2007). Nessa população, a má-nutrição é multifatorial e pode ser causada tanto pela diminuição da ingestão de calorias quanto pela má-absorção de nutrientes, ou pelo gasto excessivo de energia, decorrente do processo infeccioso ou das condições de vida, ou ainda por situações como diarreia crônica ou infecções oportunistas, podendo emergir como um fator complicador da deteriorização de um sistema imune já comprometido (THOMAS; MKANDAWIRE, 2006). Nesses casos, a má-nutrição pode tornar o indivíduo mais suscetível a infecções e a presença da infecção pelo HIV, por sua vez, pode contribuir para a má-nutrição formando-se um “ciclo vicioso” e que tem um papel importante no aumento da morbi e mortalidade. Dentre as alterações do sistema imune que podem ser decorrentes de situações de desnutrição, destacam-se: prejuízo na função do timo, redução na função das células T, redução nos

componentes do sistema complemento, comprometimento das funções de fagocitose, na resposta de citocinas, além de alterações na produção e afinidade de anticorpos de diferentes tipos (KATONA; KATONA-APTE, 2008; SARNI et al., 2010).

Apesar do acesso à terapia antirretroviral potente ser universal para a população brasileira, diferenciais de sobrevivência tem sido observados em distintos contextos sócio-demográficos e não está claro se isso decorre das diferenças biológicas ou das diferenças no acesso ao cuidado, que são importantes na conjuntura da pauperização da epidemia de AIDS. Ao avaliarem a evolução imunológica de indivíduos com AIDS no Rio de Janeiro, comparando residentes em favelas com aqueles em melhores condições sociais, Patroclo e Medronho (2007), sugeriram haver um pior prognóstico e provavelmente uma maior letalidade entre os residentes em favelas, independente do acesso à terapia. Esses autores comprovaram que os indivíduos residentes em favelas tem 3,7 vezes mais chances de não apresentarem resposta imunológica após terapia do que aqueles não residentes em favelas (PATROCLO; MEDRONHO, 2007). Por outro lado, as condições sócio-econômicas e a baixa escolaridade tem sido apontadas por alguns autores como indicativo de pior adesão à terapia (MEHTA et al., 1997; NEMES et al., 2004).

Um trabalho realizado em São Paulo evidenciou que as condições sócio-econômicas, expressas pela renda e escolaridade, foram fatores que demonstraram uma relação direta com a adesão. Nesse estudo, encontrou-se uma prevalência de não-adesão de 34,2% entre indivíduos que recebiam até 3 salários-mínimos enquanto este percentual foi de 16,1% entre aqueles que recebiam mais de 6 salários. Quanto à escolaridade, observou-se, no mesmo estudo, uma prevalência de não-adesão de 39,5%, entre aqueles com escolaridade menor que o primeiro grau, enquanto esta prevalência foi de 16,5% entre aqueles com segundo grau completo (NEMES et al., 2004). Tais achados parecem se confirmar em todas as regiões do Brasil. Um outro estudo, realizado no nordeste, avaliando 536 casos de AIDS, a partir de dados secundários, encontrou a baixa escolaridade como característica sócio-demográfica associada à interrupção da terapia. Neste trabalho, a interrupção da terapia foi 22% mais alta no grupo com baixa escolaridade do que nos indivíduos com nível médio ou superior de escolaridade (BRITO et al., 2006). Vale ressaltar que a baixa adesão à terapia contra a AIDS pode prejudicar a resposta imunológica e virológica e conseqüentemente, levar à piora clínica do indivíduo além de repercutir na equipe de saúde gerando frustrações quanto à obtenção de resultados, além de poder levar ao aumento dos custos do tratamento e à utilização de procedimentos e exames desnecessários (NARCISO; PAULILO, 2001).

Segundo afirma Castells (2005), durante algum tempo, o processo de globalização da economia do país, caracterizou-se pelas desigualdades sociais, tipicamente com uma “polarização” entre ricos e pobres. Com os ricos cada vez mais ricos, os pobres cada vez mais pobres e a classe média gradativamente desaparecendo, ganhava espaço a miséria, como situação de extrema pobreza. Cresceu então, a individualização do trabalho, com rápido crescimento do trabalho informal, a exploração do trabalho infantil e o que Parker e Camargo Jr chamaram de “feminilização da pobreza e da miséria”. Assim, caracterizou-se a situação das mulheres incorporadas ao mercado de trabalho, como uma segunda fonte de renda da família, mas excluídas devido às desigualdades de gênero. Embora este perfil venha mudando ao longo dos anos, esta desigualdade, por sua vez, juntamente com o subdesenvolvimento econômico e a pobreza, pode levar à mobilidade e à migração, que são fatores que aumentam a vulnerabilidade à infecção pelo HIV. Os nexos causais que se estabelecem entre migração e disseminação do HIV são bastante complexos e merecem uma reflexão. Isto pode ser exemplificado através de situações em que os trabalhadores migrantes acabam utilizando os serviços de trabalhadoras do sexo com regularidade, as quais por vezes são também migrantes, e isso pode levar a aumento das ISTs e da AIDS, usualmente em locais com carências de serviços especializados para atenção à saúde (CASTELLS, 2005; PARKER; CAMARGO Jr., 2000).

2.4 Mulheres, vulnerabilidades e infecção pelo HIV

Segundo a Organização Mundial de Saúde, de acordo com as últimas estimativas da UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*), até o final de 2010, existiam cerca de 34 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo e sendo 50% das infecções em mulheres. Na África sub-sahariana, o percentual de mulheres infectadas chegou a 60% e no Caribe atingiram 53% (*JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS*, 2011).

No Brasil, de 1980 a junho de 2011, foram notificados 608.230 casos de AIDS, sendo 397.662 (65,4%) no sexo masculino e 210.538 (34,6%) no sexo feminino. A taxa de incidência nacional atualmente é de 17,9/100.000 habitantes e a razão de sexo vem diminuindo ao longo dos anos. A taxa de incidência para o ano de 1998 era de 25,0/100.000 habitantes em homens e de 12,6/ 100.000 habitantes nas mulheres, enquanto que em 2010 a taxa em homens é de 22,9/100.000 habitantes e de 13,2/ 100.000 habitantes entre as mulheres. Portanto, demonstrando um aumento do número de casos novos entre as mulheres. A razão de sexo, que era de 40 homens para cada mulher com AIDS no ano de 1983, chega a 1,7 homens

para cada caso em mulheres no ano de 2010 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - AIDS E DST, 2011).

Quanto à taxa de prevalência da infecção pelo HIV, na população de 15 a 49 anos, estima-se estável em 0,6% desde 2004, sendo 0,4% entre as mulheres e 0,8% entre os homens. Esta prevalência tem sido identificada como maior entre os grupos populacionais em situação de maior vulnerabilidade, tais como: entre usuários de drogas ilícitas, com prevalência de 5,9%; entre homens que fazem sexo com homens, com prevalência de 10,5% e entre mulheres profissionais do sexo, por sua vez, com prevalências de 4,9%. Vale ressaltar que em relação à escolaridade, em 2010, observa-se que no sexo feminino a proporção de casos de AIDS em analfabetos e entre os que têm ensino fundamental, completo ou incompleto, é maior do que no sexo masculino (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - AIDS E DST, 2011).

Ao longo dos tempos, a imagem da mulher e seu papel na sociedade vem sofrendo intensas modificações. Porém, apesar da emancipação feminina corroborada pelo controle da fecundidade a partir do movimento feminista e do surgimento das pílulas anticoncepcionais na década de 60, as relações entre os gêneros ainda permanecem desiguais em muitos aspectos (CARVALHO; PICINNI, 2008). A epidemia de AIDS e sua “feminilização” vem trazendo à tona questões de gênero bastante antigas e apontam uma maior vulnerabilidade da mulher em relação às doenças sexualmente transmissíveis e à infecção pelo HIV.

Ao longo da epidemia da AIDS, tem-se verificado fases distintas em relação aos riscos de infecção em mulheres. Observou-se numa primeira fase, em meados da década de 80, uma maior frequência da doença entre mulheres parceiras sexuais de homens que fazem sexo com homens, homens politransfundidos e ainda destacavam-se casos em que a própria mulher havia recebido transfusão de sangue ou hemoderivados. No segundo momento, início da década de 90, apontava-se o uso de droga entre mulheres como causa frequente da doença entre as mulheres brasileiras, essencialmente na região Sudeste. E por fim, desde a década de 90 até a atualidade, configura-se um perfil de mulheres infectadas por práticas heterossexuais, através de seus parceiros, caracterizando a tendência à “heterossexualização” da epidemia (BRASIL, 2008). Portanto, os conceitos epidemiológicos de “grupos de risco” e “comportamentos de risco”, frequentemente utilizados no início da epidemia de AIDS para apontar aqueles grupos mais expostos ao risco de infecção, não trazem respostas para o perfil atual da epidemia e tais expressões cedem lugar ao conceito de vulnerabilidade (NASCIMENTO; BARBOSA; MEDRADO, 2005). Recorrendo à definição de vulnerabilidade, em Saúde Pública o termo é comumente empregado para designar

suscetibilidades das pessoas a problemas e agravos à saúde (BERTOLOZZI et al., 2009). Esta definição, apesar de conter a ideia de risco, distingue-se de risco. O sentido epidemiológico de risco envolve o conceito de identificação de pessoas e de características que as colocam sob maior ou menor exposição a eventos de saúde, portanto, expressando, a probabilidade ou chance de acometimento por uma doença ou agravo (AYRES et al., 2006).

Entretanto, a vulnerabilidade das mulheres à infecção pelo HIV decorre não apenas de fatores biológicos como também de condições sociais que denotam as diferenças entre os gêneros (CARVALHO; PICCINI, 2008). A situação atual da epidemia AIDS no Brasil reflete as consequências de uma sociedade patriarcal, de onde emergiram modelos de comportamentos distintos para homens e mulheres e estes modelos influenciam ainda hoje as relações sociais entre os gêneros. Nesses modelos, muitas mulheres, ao desempenhar o papel social de esposas, não se enxergam como vulneráveis a esta infecção, que acaba sendo vista como “doença do outro” (NASCIMENTO; BARBOSA; MEDRADO, 2005). Portanto, nesse contexto, a maioria das mulheres, principalmente aquelas em relacionamentos duradouros, tem dificuldades de negociar o uso do preservativo. Isso provém não apenas do pouco hábito de discussão sobre o sexo entre os parceiros, como da possibilidade de colocar-se em dúvida a fidelidade do outro a partir da solicitação do uso do preservativo e ainda em alguns casos, do medo das reações de violência por parte do parceiro diante de tal solicitação (VERMELHO; SIMÕES-BARBOSA; NOGUEIRA et al., 1999).

Em um estudo do tipo qualitativo, realizado na região metropolitana de Recife, com mulheres casadas, buscando estabelecer a representação social que esta população tem da AIDS, Nascimento et al. (2005) evidenciaram durante as entrevistas realizadas com tais mulheres, que sugerir a utilização do preservativo pode provocar desconfiança do marido em estar sendo traído ou se sentir desacreditado pela esposa em suas atitudes extra-conjugais. Além disso, nesse mesmo estudo, as mulheres afirmaram que seus maridos não querem ou não gostam de usar o preservativo e ainda que se sentem “protegidas” por terem relações sexuais apenas com o mesmo parceiro. Elas desconsideravam, portanto, a situação sorológica prévia do parceiro e suas exposições em relacionamentos anteriores. Desta forma, foi observado por esses autores que a vulnerabilidade dessas mulheres abrange questões que vão além da falta de informação, envolvendo também fatores culturais, religiosos, medos, tabus, pudores e que geram muitas vezes distorções na percepção acerca da prevenção e do risco de infecção (NASCIMENTO et al., 2005). Um outro estudo realizado em 13 municípios brasileiros, avaliando o perfil de mais de 3.000 mulheres, comparando as infectadas pelo HIV com aquelas não infectadas, demonstrou que diferente do que se supõe, as mulheres vivendo

com HIV/AIDS não tem um número de parceiros significativamente diferente daquelas não infectadas e ainda apontou que a maioria das mulheres estudadas (70%) foram infectadas por seus parceiros fixos (SANTOS et al., 2009).

Vale ressaltar também que as relações sociais de gênero, refletem desigualdades de poder que acabam por aumentar a vulnerabilidade das mulheres, tornando-as mais propensas a terem relações sexuais desprotegidas. Para Santos et al. (2009), a submissão das mulheres aos homens no que diz respeito ao exercício da sua sexualidade e a sua responsabilização pelas questões reprodutivas, como a contracepção e concepção, dificultam o diálogo com seus parceiros e também aumenta a vulnerabilidade das mulheres à infecção pelo HIV. Estes mesmos autores, ao avaliarem as formas de conhecimento da infecção pelo HIV por mulheres afirmaram haver uma baixa percepção de risco, visto que apenas 12,7% das mulheres por eles estudadas faziam o teste para detecção desta infecção por iniciativa própria. Esta baixa percepção de risco leva a diagnósticos tardios o que tem implicações clínicas importantes (SANTOS et al., 2009).

Quanto à vulnerabilidade biológica da mulher, um dos fatores que aumentam a suscetibilidade da mulher à infecção pelo HIV é o fato da superfície mucosa do trato genital feminino ser bem maior que a do masculino. E ainda, durante a relação sexual, haver uma maior carga viral presente no sêmen, que tem maior volume do que os fluidos genitais femininos, tornando a transmissão de homem para mulher mais eficiente que a da mulher para o homem (CHERSICH; REES, 2008). Tem sido demonstrado por alguns autores, que o risco de infecção durante o intercurso sexual receptivo varia de 0,1 a 3% por cada relação do tipo anal e 0,1 a 0,2% por cada relação do tipo vaginal. Enquanto durante os intercursos insertivos, seja anal ou vaginal, esse risco diminui para cerca de 0,06% ou 0,1% por episódio, respectivamente (GREENBLATT; HESSOL, 2000; VITTINGHOFF, 1999). Um estudo entre casais heterossexuais demonstrou que entre mulheres, o sexo anal receptivo leva a um risco 10 vezes maior do que o sexo vaginal (SEIDLIN et al., 1993).

Além do tipo de relação sexual, outros fatores podem influenciar a transmissão heterossexual para as mulheres, entre eles, a carga viral do parceiro e, conseqüentemente, o seu estágio de infecção, que tem sido identificados como fatores preditores importantes do risco de infecção. Evidências demonstram que quanto maior a viremia, maior a quantidade de vírus em fluidos genitais do parceiro e, portanto, maior o risco de transmissão do HIV (FIORE et al., 1997; PILCHER et al., 2007; QUINN et al., 2000). Ademais, além da carga viral do sêmen, a presença de outras infecções sexualmente transmissíveis, especialmente as que se expressam em forma de úlceras genitais também facilitam a transmissão sexual do HIV

(REYNOLDS et al., 2006). Dentre as doenças que se manifestam por úlceras genitais, o herpes-tipo 2 aparece como uma co-morbidade importante, já que não apenas rompe a integridade da barreira mucosa genital feminina, como leva a ativação imune. Isso faz com que mulheres que tem herpes genital, tenham 2 ou 3 vezes maior chance de se infectarem pelo HIV e também tenham uma chance 5 vezes maior de transmitir este vírus. Isto pode ocorrer inclusive, quando o indivíduo está com o herpes assintomático, ou seja, sem úlceras aparentes (CHERSICH; REES, 2008; REYNOLDS et al., 2003). Outro fator de risco, identificado entre mulheres, que também podem aumentar o risco para a aquisição do HIV, foi a presença de vaginoses bacterianas, também levando a modificações da mucosa genital feminina (ATASHILI et al., 2008). Em geral, práticas femininas que levem a mudanças do epitélio vaginal com alterações das barreiras de proteção da mucosa, tais como traumas durante a relação sexual, uso de cremes, duchas e produtos para “limpar” ou perfumar a vagina, podem levar a um maior risco de infecção pelo HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis (HILBER et al., 2007).

2.5 Infecção pelo HIV na gestação e a profilaxia da transmissão vertical

No mundo, o número de infecções por HIV em crianças tem diminuído ao longo do tempo, porém ainda persistia em cerca de 390.000 casos em 2010. Estima-se que as taxas de transmissão de mãe para filho caíram de 35%, em 2001 para 26%, em 2010 e que tenham sido evitadas mais de 350.000 novas infecções entre crianças devido às medidas profiláticas aplicadas nas gestantes infectadas pelo HIV (*JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS*, 2011).

Da mesma forma, no Brasil, ao longo dos últimos 12 anos, observou-se uma redução de 40,7% nas taxas de incidência de AIDS em crianças menores de cinco anos, que é utilizada como indicador de monitoramento da transmissão vertical. Porém, segundo as regiões do país, esta incidência varia bastante, tendo aumentado no Norte e Nordeste e diminuído nas demais localidades. Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, até junho de 2011, foram notificados 61.789 casos de infecção pelo HIV em gestantes, dos quais 43,3% estavam na Região Sudeste; 31,8% na Região Sul; 13,7% na Região Nordeste; 5,6% na Região Centro-Oeste e 5,5% na Região Norte. No mesmo período, as taxas de detecção nacional foram de 2,0 casos por 1.000 nascidos vivos em 2010 sendo a região Sul a única com uma taxa de detecção superior à média nacional chegando a 4,8 casos por 1.000 nascidos vivos. Vale ressaltar que do total de 15.775 casos de AIDS notificados no SINAN em menores de 13

anos de idade até junho de 2011, foram registrados um total de 13.540 casos (85,8%) com categoria de exposição por transmissão vertical (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - AIDS E DST, 2011).

No mundo, de acordo com os dados da UNAIDS, houve um incremento importante na oferta de testes para detecção da infecção pelo HIV nos países em desenvolvimento. Em 2010, foi estimado que 35% das gestantes foram testadas para o HIV, percentual este que foi maior do que o de 2009, que foi de 26% e o de 2005, que era de apenas 8%. Ademais, em tais países, 42% dos estimados 1,5 milhão de crianças nascidas de mãe infectadas, chamadas crianças expostas, receberam esquemas ARVs como profilaxia da TV, comparados com 32% do ano anterior. Entretanto, a cobertura de profilaxia das crianças expostas está mais baixa do que a das mães, o que indica que o seguimento do binômio mãe-filho permanece um desafio. As taxas de cobertura das crianças expostas com a profilaxia utilizando-se ARVs variam entre as distintas localidades. Em 2010, as taxas mais altas estavam na Europa e Ásia Central (75%) e as mais baixas, na África central (14%). Houve ganhos significativos no leste e sudeste africano, onde observou-se um aumento de 41% para 55% nesta taxas. Na América Latina, Caribe e leste, sul e sudeste asiático a cobertura em 2009 e 2010 permaneceu inalterada (*JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS*, 2011).

No caso do Brasil, os principais fatores que dificultam a diminuição das taxas nacionais de TV do HIV são o diagnóstico tardio da infecção pelo HIV na gestação, a baixa adesão às recomendações técnicas por parte dos serviços de saúde e a qualidade da assistência, principalmente nas regiões com menor cobertura de serviços e menor acesso à rede de saúde. Neste país, preconiza-se, para todas as gestantes, oferecer a testagem para HIV no primeiro trimestre ou na primeira consulta pré-natal, repetindo-a no terceiro trimestre de gestação, devendo ser acompanhada de aconselhamento pré e pós- teste por profissional capacitado. Vale ressaltar que para as parturientes e puérperas que não tenham sido testadas no pré-natal ou quando não se conhece o resultado do teste no momento do parto, deve ser oferecido o teste rápido na maternidade, bem como nos casos de abortamento espontâneo, independentemente da idade gestacional. É importante enfatizar que o teste deve ser “oferecido” e sua realização é voluntária, confidencial e sigilosa, para a gestante e seu(s) parceiro(s), respeitando-se a vontade dos mesmos (BRASIL, 2010). Porém, isto nem sempre é respeitado, havendo muitas vezes em que as mulheres fazem o teste sem sequer saber que o estão realizando, conforme tem sido demonstrado por diversos estudos. Misuta et al. (2008), ao realizarem um estudo com 435 gestantes em cinco municípios do Paraná, apontaram que apenas 73,3% das mulheres iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre e destas, apenas

50,5% realizaram o teste para HIV neste mesmo momento. O mais agravante foi que embora muitas tenham sido testadas (89,6%) até o terceiro trimestre da gestação, apenas 13,6% receberam aconselhamento pré-teste, sem diferença significativa ao comparar-se serviços públicos e privados. Entre todas as mulheres que fizeram o teste, 45% sequer foram informadas sobre este fato, tomando conhecimento apenas ao observarem a requisição ou no instante da coleta ou após o resultado (MISUTA et al., 2008).

Em um estudo realizado no Nordeste do Brasil, por Morimura et al. (2006), com 400 puérperas de uma maternidade de referência, apenas 51,8% das que colheram o sangue, para realizarem o teste para HIV no pré-natal, haviam recebido aconselhamento e para 61,1% não foi oferecida a testagem no pré-natal. Desta forma, esses autores demonstraram que 38,5% das mulheres chegaram à triagem obstétrica no momento do parto sem o resultado do teste, seja porque não realizaram o pré-natal ou porque colheram o sangue e não receberam o resultado a tempo. E ainda, nesse mesmo estudo, dentre as mulheres que perderam a oportunidade de coleta no pré-natal, o teste rápido foi realizado no parto em apenas 84,5% delas e dentre as que realizaram no momento da admissão para o parto, 96,2% não receberam o resultado deste teste (MORIMURA et al., 2006). Essas fragilidades se repetem também em outras regiões mais desenvolvidas do país. Um estudo realizado na região sul do Brasil, com uma amostra de 1658 parturientes, apontaram que 95,7% foram testadas para o HIV durante a gestação, porém dentre essas, apenas 39,3% receberam aconselhamento (GOLDANI et al., 2003). Para Misuta et al. (2008), realizar o teste para HIV sem informar e aconselhar a mulher no período gestacional representa um problema ético de violação dos direitos humanos, além de demonstrar que aquelas mulheres que permanecem soronegativas não estão recebendo a devida orientação quanto às suas vulnerabilidades para se protegerem da infecção (MISUTA et al., 2008). O aconselhamento, enquanto processo de escuta ativa e individualizada, permite estabelecer um vínculo entre profissional e usuário, fazendo deste último sujeito transformador da sua própria saúde, além de favorecer a atenção integral e contribuir para que as pessoas participem ativamente do processo de promoção, prevenção e tratamento do HIV/AIDS (BRASIL, 2003).

Para Carneiro e Coelho (2010), a mulher que recebe o resultado de um teste para HIV positivo durante o trabalho de parto ou no pré-natal sofre um impacto emocional muito grande, visto que co-existem as alterações físicas e emocionais do período gestacional que se somam aos medos principalmente da possibilidade de transmissão para o bebê. Estas autoras ressaltam ainda que as ações de saúde posteriores à comunicação dos resultados positivos estão focadas no cumprimento dos procedimentos técnicos de profilaxia da TV e subestimam

a complexidade de sentimentos que acompanham as mulheres no enfrentamento do problema (CARNEIRO; COELHO, 2010). Silva, Araújo e Paz (2008) argumentam que as informações sobre o significado e implicações do teste são tão importantes quanto a sua realização e no caso da gestante, as instabilidades emocionais próprias da gravidez estão exacerbadas, o que pode trazer conseqüências desfavoráveis para a mulher e o bebê. Para esses autores, a realização do teste para HIV, essencialmente durante o ciclo gravídico-puerperal, envolve aspectos subjetivos de importante valor para a mulher, que são imprescindíveis de serem considerados para uma assistência mais humanizada e que atenda realmente às necessidades dessas populações (SILVA; ARAÚJO; PAZ, 2008). Carneiro e Coelho (2010) afirmam que a ausência de aconselhamento e as orientações superficiais em torno do exame para HIV revelam que a incorporação de tais exames na prática clínica aconteceu de forma fragmentada, perdendo sua especificidade no que diz respeito ao direito da mulher em participar dos processos decisórios.

Souza Jr. et al. (2004), definindo como cobertura efetiva a proporção de gestantes que teve atendimento pré-natal, com solicitação do teste para HIV e conhecimento do resultado antes do parto, ou seja, cumprimento de todas as etapas do diagnóstico recomendado pelo protocolo do Ministério da Saúde, estudaram as falhas no processo de detecção da infecção pelo HIV durante a gestação (BRASIL, 2010). Esses autores, ratificando o que diz o documento do Ministério da Saúde, destacaram as seguintes dificuldades para o cumprimento do protocolo: ausência ou início tardio do pré-natal, sem tempo para se obter o resultado da sorologia e realizar a devida intervenção; atendimento pré-natal realizado, mas sem pedido de teste para detecção do HIV; e atendimento pré-natal adequado, com solicitação do teste, mas sem resultado em tempo hábil ou com extravio do mesmo. Esses mesmos autores avaliaram a cobertura efetiva da investigação da infecção pelo HIV durante a gestação em âmbito nacional, encontrando uma cobertura efetiva no país de apenas 52%, com desigualdades importantes entre as regiões do país, com a região Nordeste com pior cobertura (24%) em relação à região Sul (72%). O problema toma dimensão ainda mais preocupante nos segmentos populacionais menos favorecidos, trazendo como fatores que interferiram na cobertura o grau de instrução e o local de moradia. Quanto ao grau de instrução, houve grande diferença de cobertura entre as mulheres analfabetas, grupo em que a cobertura foi de 19% em relação àquelas com ensino fundamental completo, cuja cobertura foi de 64%. Quanto ao local de moradia, a cobertura foi de 36% entre aquelas que realizaram pré-natal em municípios de pequeno porte, contrapondo-se com 66% entre as residentes em municípios com mais de 500 mil habitantes. (SOUZA Jr. et al., 2004).

O problema do não recebimento do resultado do teste para HIV parece ser ainda mais grave, ao se observar que até mesmo o resultado do teste rápido, realizado na maternidade, pelas mulheres que já perderam a oportunidade de medidas profiláticas durante o pré-natal, pode chegar atrasado. O estudo realizado por Oliveira et al. (2010), em cinco hospitais “amigos da criança” no Rio de Janeiro, apontou que entre as mulheres que realizaram o teste rápido nas maternidades, apenas 15,6% havia recebido o resultado antes do parto e uma proporção de 75% sabiam que tinham feito o teste. Dentre as mulheres estudadas 47,5% não amamentaram seus filhos na primeira hora de vida, evento este decorrente principalmente de não ter recebido o resultado do teste-rápido para HIV, que deveria sair com cerca de 30 minutos. Esses autores encontraram como dificuldades na agilidade dos resultados a grande demanda do serviço, a sobrecarga dos profissionais e a distância do laboratório aos hospitais, que foram determinantes do atraso para a equipe de saúde receber os resultados para definir a conduta oportuna (OLIVEIRA et al., 2010). Apesar do Ministério da Saúde determinar que compete aos serviços de saúde proporcionar a logística para que os resultados dos testes cheguem em tempo hábil às mãos dos profissionais e que não se deve proibir o aleitamento materno caso não se tenha o resultado do teste (BRASIL, 2003), esta conduta não parece ser homogênea conforme demonstrado pelos autores acima citados (OLIVEIRA et al., 2010).

As taxas de transmissão vertical do HIV, sem qualquer intervenção durante a gestação, situam-se entre 25 e 30% (CONNOR et al., 1994). Desse percentual, 25% referem-se à transmissão intraútero e 75% à transmissão durante o parto (BRASIL, 2010). O aleitamento materno representa um risco adicional de cerca de 7 a 22% (COOPER et al., 2002). Essas taxas de TV do HIV podem ser reduzida para níveis próximo de zero até 2% por meio de intervenções preventivas adequadas, tais como: o uso de quimioprofilaxia com esquemas antirretrovirais combinados para reduzir a viremia materna; o parto através de cesariana eletiva para pacientes com alta viremia; o uso de AZT endovenoso, no momento do parto e via oral no recém-nascido exposto; e a não amamentação (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000). Além disso, tem se demonstrado conseguir reduções nas taxas de transmissão vertical até mesmo quando nem todas as medidas profiláticas recomendadas são adotadas (CONNOR et al., 1994; TOWNSEND, 2008).

Baseado no protocolo de estudo 076 *Aids Clinical Trial Group* (PACTG 076), primeiro estudo clínico que utilizou antirretrovirais com o objetivo de reduzir as taxas de transmissão vertical do HIV e que evidenciou uma redução de 67,5% na taxa de transmissão vertical do HIV quando empregada esta quimioprofilaxia e a não- amamentação, foi criado pelo Ministério da Saúde, em 2002, a partir da portaria número 2104, o projeto Nascer-

Maternidades. O projeto Nascer tem como objetivos principais: reduzir a transmissão vertical do HIV e reduzir a morbimortalidade associada à sífilis congênita. Seus objetivos específicos, relacionados ao HIV, são: i) estabelecer, mediante a testagem para o HIV no período pré-parto imediato, e com consentimento informado da gestante após aconselhamento, o status sorológico de 100% das parturientes que não tenham realizado esta testagem durante o pré-natal; ii) garantir medidas profiláticas de transmissão vertical do HIV para 100% das parturientes HIV positivas detectadas e seus recém-natos; iii) garantir o seguimento especializado das puérperas HIV positivas e seus recém-natos; iv) criar mecanismos para a disponibilização de fórmula infantil a todos os recém-nascidos expostos ao HIV, desde o seu nascimento até o sexto mês de idade; v) implementar rotinas de melhoria do atendimento à parturiente/puérpera e seus recém-nascidos, fortalecendo o Programa de Humanização do Pré-Natal e Nascimento. O referido projeto foi planejado para atuar em maternidades do SUS (próprias e conveniadas) localizadas em municípios considerados prioritários e que atendam mais de 500 partos por ano. Entre as ações do Projeto, destacam-se a capacitação de equipes multiprofissionais em acolhimento, aconselhamento, utilização de testes rápidos, manejo clínico de parturientes HIV positivas e crianças exposta (BRASIL, 2003).

Atualmente no Brasil, recomenda-se utilizar em toda gestante infectada pelo HIV, profilaxia com esquemas de ARVs contendo associação de pelo menos três drogas, a fim de se evitar o desenvolvimento de mutações que conferem resistência viral a esquemas terapêuticos posteriores e de se ter uma maior potência de inibição da replicação viral. Esta recomendação é independente da situação clínica, virológica e imunológica da mulher. Portanto, está indicada mesmo para aquelas que possuem contagem de linfócitos T CD4⁺ maior que 350 células/mm³, com também as assintomáticas, que não tenham indicação de usar ARV como terapia. Os esquemas devem preferencialmente incluir o AZT, pois além de boa penetração placentária é a droga mais bem estudada quanto à segurança de uso na gestação. Preconiza-se, portanto, como esquema de primeira escolha a associação do AZT com a lamivudina (3TC) e com uma terceira droga, que pode ser o Lopinavir/ritonavir, como opção principal ou a Nevirapina, como alternativa. O início do esquema deve ser precoce, após o primeiro trimestre, a partir da 14^a semana de gestação. Caso o diagnóstico da infecção tenha ocorrido tardiamente, ou seja, após 28 semanas de gestação o início dos ARVs deve ser o quanto antes (BRASIL, 2010). Iniciar tardiamente a quimioprofilaxia com ARVs pode gerar um adiamento em se conseguir atingir baixos níveis de viremia próximo ao parto, o que conseqüentemente, pode aumentar os riscos de transmissão do HIV da mãe para o filho (JOAO et al., 2012).

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem afetar a cinética da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos, alterando potencialmente a susceptibilidade da gestante à toxicidade aos diferentes fármacos (BRASIL, 2010). Estudos observacionais sobre o uso de ARVs e eventos indesejáveis da gestação, particularmente parto prematuro e o conseqüente aumento de mortalidade neonatal, mostram resultados conflitantes. Alguns autores, tais como Fiore et al. (2006) demonstraram que o efeito da utilização de ARVs durante a gravidez pode aumentar o risco de prematuridade, e isto pode ser mediado por citocinas. Estes autores identificaram baixos níveis de IL-10 durante a gravidez, especialmente em mulheres tratadas com medicamentos antirretrovirais que tinham partos prematuros, e também um efeito dominante de IL-2 (uma citocina predominante inflamatória), que pode estar envolvida com o risco de prematuridade. No entanto, estes resultados são controversos, como verificado por Kourtis et al. ao conduzirem uma meta-análise com vários estudos, abordando a associação entre o uso de ARVs durante a gravidez e o risco de prematuridade. As conclusões desta meta-análise demonstraram uma correlação negativa entre o uso de ARVs e parto prematuro em mulheres grávidas com HIV (KOURTIS et al., 2007).

Além do uso de esquemas com ARVs na gestante infectada pelo HIV, faz parte também do protocolo de profilaxia da TV recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, o uso do AZT em infusão endovenosa durante o trabalho de parto e até a sua finalização e o uso do AZT por via oral para o recém-nascido, iniciado de preferência nas primeiras duas horas de vida, mantido por 6 semanas (BRASIL, 2010). Todas as medidas visam diminuir a transmissão do vírus no momento do parto, que conforme mencionado anteriormente, equivale a cerca de 75% das transmissões (BRASIL, 2010).

Embora as políticas públicas de intervenções profiláticas da transmissão do HIV de mãe para filho tenham demonstrado eficiência confirmada pela redução progressiva das taxas de TV no Brasil, confirmada por diversos estudos (AMARAL et al., 2007; BRITO et al., 2006), o Programa Brasileiro de Redução da Transmissão Vertical do HIV ainda se revela frágil quanto à sua organização, administração e avaliação dos serviços de saúde (VASCONCELOS; HAMANN, 2005). Apesar do Projeto Nascer ter proporcionado indiscutíveis transformações positivas e significativas na redução das taxas de transmissão vertical do HIV, existem obstáculos concretos e desafios reais na garantia da integralidade, humanização e a ética como essência na execução do referido projeto (BRASIL, 2003). Infelizmente, ainda se encontram no Brasil deficiências importantes nas ações programáticas, decorrentes de situações como falta de oferta universal do teste para detecção precoce do HIV

na gestação, falhas no aconselhamento, decorrentes das deficiências no preparo dos profissionais, recebimento tardio dos resultados dos testes, dentre outras que acabam inviabilizando o seguimento dos protocolos de profilaxia, conforme apontado por diversos estudos (FELICIANO; KOVACS, 2002; MORIMURA et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2010; VASCONCELOS; HAMANN, 2005).

Para Feliciano e Kovacs (2002), a vulnerabilidade institucional das ações de controle da TV do HIV decorre de problemas organizacionais gerais, tais como obstáculos no acesso ao atendimento, falta de percepção da vulnerabilidade pessoal frente à AIDS, desvalorização do trabalho educativo, demanda reprimida do diagnóstico laboratorial e falhas na articulação das diversas atividades que compõem o conjunto de ações programáticas (FELICIANO; KOVACS, 2002). Quanto à percepção da vulnerabilidade, Silva, Alvarenga e Ayres (2006) estudaram os sentidos da maternidade, na vigência da infecção pelo HIV e do risco de transmissão vertical, aprofundando o conhecimento sobre a tomada de decisão de engravidar das pessoas com HIV e o papel dos serviços de saúde nesse processo. Estes autores identificaram diferenças no significado da gestação, para os profissionais e usuárias. Para as usuárias, foi identificado que as decisões reprodutivas não levam em conta as taxas de TV e sim suas realizações pessoais e satisfação dos parceiros. Enquanto isso, os profissionais estão focados nos procedimentos técnicos para o controle da infecção, muitas vezes não levando em conta o bem-estar e a autonomia da usuária (SILVA; ALVARENGA; AYRES, 2006).

Outros autores apontaram como dificuldades para gestantes com HIV em seguir os protocolos de prevenção da TV as seguintes: ausência de planejamento familiar, dificuldades de realizar o pré-natal de alto risco, negação da doença e a falta de auto-cuidado. Relacionados à falta de auto-cuidado, foram identificados baixa auto-estima, dificuldades em cuidar com o próprio corpo e baixas condições sócio-econômicas (CECHIM; PERDOMINI; QUARESMA, 2007). As políticas e ações de saúde para a população de gestantes com HIV, bem como a atuação dos profissionais de saúde que atendem esta população necessitam levar em conta a complexidade de fatores que envolvem a infecção pelo HIV na vigência de uma gestação. Para que se possa obter bons resultados, a começar pela boa adesão ao acompanhamento nos serviços especializados, não se deve desconsiderar as expectativas, os medos, possibilidades e impossibilidades que envolvem o cotidiano das mulheres com HIV. Esses incluem o medo da transmissão do vírus para o filho, a ocultação do diagnóstico diante do parceiro ou do meio social em que vivem, por conta do preconceito e da discriminação, o medo da morte e da orfandade dos seus filhos e a impossibilidade de amamentar (PADOIN; SOUZA; PAULA, 2010).

2.6 Fatores Relacionados à Transmissão Vertical do HIV

A determinação do momento em que ocorreu a transmissão de mãe para filho, para alguns autores é importante porque pode determinar o prognóstico da criança infectada. Em geral, bebês infectados na fase intra-uterina, parecem ter um pior prognóstico com progressão mais rápida para AIDS conforme demonstrado em alguns estudos (KUHNS et al., 1999; MAYAUX et al., 1996). Alguns pesquisadores tem tentado identificar preditores da transmissão intra-útero e no momento do parto entre crianças nascidas de mulheres com infecção pelo HIV. Magder et al. (2005), avaliando as crianças infectadas por TV do HIV de uma grande coorte nos Estados Unidos, onde foram verificados em que momento ocorria a infecção, encontraram que 34% dos bebês foram infectados intra-útero e 66% no momento do parto. Para determinar o momento da infecção, foram realizadas a mesma definição utilizada em estudos anteriores (BRYSON et al., 1992) no qual, através de subseqüentes mensurações da viremia do recém-nascido, considerou-se aqueles cuja a CV se tornava positiva nas primeiras 48 horas de vida como infectados no útero, enquanto os que tinham CV negativa na primeira semana e se tornava positiva após este período foram presumidamente infectados durante o parto. Os autores, no estudo acima referido (MAGDER et al., 2005) encontraram como fatores significativamente associados à transmissão intra-útero a CV materna antes do parto, o uso de drogas pesadas durante a gestação, o uso de ARV pela gestante e o baixo peso ao nascer. Em contrapartida, os fatores significativamente associados à transmissão intra-parto foram: idade materna, raça, tabagismo da mãe durante a gestação, uso de “drogas pesadas”, percentual de linfócitos T CD4⁺, média de CV materna, uso de ARVs, idade gestacional e peso ao nascer (MAGDER et al., 2005).

Entre os fatores relacionados ao risco da TV do HIV, a CV é um dos mais bem estudados, apresentando-se conforme previamente mencionado, por diversos estudos (BRYSON et al., 1992; CAO et al., 1997; KUHNS et al., 1999; MAGDER et al., 2005; MAYAUX et al., 1997; SPERLING et al., 1996) como forte preditor desta forma de transmissão quer seja intra-útero, quer seja durante o parto. Atualmente, no Brasil, a via de parto recomendada para gestantes com HIV é determinada essencialmente pelos níveis de CV materna. Para gestantes com CV acima de 1.000 cópias/ml, a via de parto indicada é a cesárea eletiva, enquanto que para aquelas em que a CV é menor que este valor, a cesárea é necessária apenas se houver uma indicação obstétrica (BRASIL, 2010). Alguns autores, como Garcia et al. (1999), comprovaram que os níveis de viremia plasmática predizem o risco, mas não o

momento da TV. Esses autores demonstraram, em uma amostra de 552 gestantes com HIV, que naquelas com viremia menor que 1.000 cópias/ml, o percentual de TV foi de zero; quando a viremia estava entre 1.000 e 10.000 cópias/ml, este percentual foi de 16,6%; e que subia para 21,3% com viremia entre 10.000 e 50.000 cópias/ml; e por fim, este percentual era bastante elevado (40,6%), se a viremia estava acima de 100.000 cópias/ml (GARCIA et al., 1999). Vale ressaltar, conforme argumenta Ioannidis et al. (2001), que a transmissão perinatal do HIV pode ocorrer mesmo quando a CV está abaixo de 1.000 cópias/ml, porém em uso de ARVs, esta transmissão ocorrerá em apenas 1% dos casos. Portanto, a meta do uso de ARV na gestação deve ser manter os níveis de viremia abaixo de 1.000 cópias/ml ou preferencialmente indetectáveis, visando garantir o menor risco possível de transmissão de mãe para filho (BRASIL, 2010).

Alguns autores tem estudado os fatores que favorecem a supressão viral, ou seja, atingir níveis de CV indetectáveis nas gestantes, próximo ao momento do parto. Um estudo recente, realizado no Rio de Janeiro, acompanhando uma coorte de 707 gestantes com HIV, apontou como fatores associados significativamente à supressão da CV próximo ao momento do parto o uso de ARV por mais de 12 semanas, a CV basal e a contagem de linfócitos T CD4⁺ próximo ao parto ($p = 0,015$) da mãe. Neste estudo, a taxa de transmissão vertical foi de 6,6% e a média de duração do uso dos ARVs foi significativamente menor (9,5 semanas *versus* 16 semanas) em mulheres que infectaram seus filhos do que naquelas que não infectaram. Dentre as mulheres que usaram ARVs por pelo menos 12 semanas, 74,2% conseguiram atingir níveis indetectáveis contra 25,8% entre as que usaram por menor período de tempo ($p < 0,001$). Ademais, os níveis basais de CV (antes dos ARVs) encontrados também diferiam significativamente naquelas que infectaram seus filhos em relação àquelas que não infectaram, com médias de 13.500 cópias/ml e 3550 cópias/ml, respectivamente e um p -valor $< 0,001$. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa da supressão viral com os níveis basais de linfócitos TCD4⁺ das mulheres estudadas (JOAO et al., 2012).

A transmissão do HIV através do aleitamento materno tem sido muito bem documentada, por diversos estudos (DUNN et al., 1992; MIOTTI et al., 1999; VAN DE PERRE et al., 1991) e por conta disto, no Brasil, recomenda-se a suspensão da amamentação pelas puérperas infectadas pelo HIV (BRASIL, 2010). A amamentação está associada a um risco adicional de transmissão do HIV de 7 a 22%, podendo chegar a 29% nos casos de infecção aguda materna, momento este em que a mulher tem altos níveis de viremia (CONNOR et al., 1994; COOPER et al., 2002). Em mulheres com CV mais altas (acima de

50.000 cópias/ml) o risco de transmissão através da amamentação parece ser cerca de 4 vezes maior (FAWZI et al., 2001).

No Brasil, é recomendado que a amamentação seja suspensa, prescrevendo-se para as mulheres nas primeiras horas após o parto, drogas inibidoras da lactação, como a cabergolina e além disso a puérpera recebe, ao se cadastrar nos serviços de saúde especializados, mensalmente, o leite artificial modificado por até o sexto mês após o parto para garantir a alimentação do seu bebê (BRASIL, 2010). No entanto, embora a recomendação de não amamentar seja a mais segura, não é possível adotá-la em todo o mundo. Em localidades como no sul da África, onde mais de 40% da população está infectada pelo HIV, não se pode suspender o aleitamento materno e recomenda-se amamentação exclusiva nos primeiros meses de vida para os bebês filhos de mães com HIV (ILIFF et al., 2005). O aleitamento exclusivo parece ser mais seguro do que a alimentação mista em bebês nessa situação. Kuhn et al. (2007) afirmaram que a transmissão pós-natal do HIV é significativamente menor, duas vezes mais baixa do que entre os bebês que não mamam exclusivamente ($p = 0,004$), ao estudarem uma coorte de 958 mulheres infectadas por HIV no Zâmbia (KUHN et al., 2007).

Além dos fatores virológicos e imunológicos relacionados à transmissão vertical do HIV, previamente mencionados, outros fatores relacionados à doença materna e história obstétrica devem ser valorizados na assistência à gestante com HIV. Como fatores obstétricos ressaltam-se a realização de procedimentos invasivos na gestação, tempo de trabalho de parto e ruptura das membranas, que podem estar associados ao risco de TV (BRASIL, 2010).

Um estudo realizado com duas coortes multicêntricas, envolvendo 1632 gestantes infectadas por HIV, demonstrou que a transmissão vertical foi significativamente mais alta entre aquelas que tinham DSTs, incluindo herpes, infecção pelo Papiloma Vírus (HPV), tricomoníase, gonorréia ou infecção por *Chlamydia trachomatis*, ou ainda sífilis confirmada do que entre aquelas sem outras infecções associadas (26,4% versus 17,3%, $p < 0,003$). E em relação aos procedimentos invasivos, tais como amniocentese, amnioscopia e cerclagem, as taxas de transmissão também foram mais altas do que entre as mulheres sem história de procedimentos (33,8% versus 18,5%, $p < 0,003$). Foi evidenciado ainda, quanto às circunstâncias do parto, que partos prematuros levavam a um maior risco de TV do que aqueles a termo (25,5% versus 17,9%, $p < 0,02$), sendo essas taxas ainda maiores em casos de prematuridade extrema (26,9%). A transmissão do HIV também foi mais alta nos casos de ruptura precoce das membranas (23,8% versus 17,1%, $p < 0,009$). A presença de hemorragias durante o parto, tais como em casos de descolamento de placenta ou placenta prévia também foi associada com aumento da transmissão (34,4% versus 18,1%, $p < 0,03$). A duração do

trabalho de parto neste estudo não revelou correlação significativa com o risco de TV (MANDELBROT et al., 1996). Portanto, recomenda-se evitar nas gestantes infectadas pelo HIV todos os tipos de manipulação, procedimentos invasivos, ruptura precoce das membranas e quaisquer manobras que aumentem o risco da transmissão da infecção para o bebê (BRASIL, 2003). Para Fawzi et al. (2001) reduzir a prematuridade, o risco de progressão da doença materna, sua viremia e tratar as ISTs poderiam ajudar a reduzir a TV (FAWZI et al., 2001). Estes fatores de risco que aumentam a TV não são consensuais entre os autores, como apontam Tess et al. (1998), que diferentemente do estudo acima não encontraram associação significativa entre o aumento da TV e a presença de sífilis, bem como com paridade, uso de drogas na gravidez, relações sexuais desprotegidas com parceiro soropositivo, dentre outros fatores. Entretanto, estes autores ratificaram que o estágio avançado de doença materna foi fortemente associado a uma maior transmissão (*Odds ratio* = 4,5). Neste estudo foi encontrada ainda uma forte tendência de maior transmissão entre as mulheres que tiveram maior número de parceiros sexuais ao longo da vida, mas não houve confirmação estatística de tal tendência, com um $p = 0,06$ (TESS et al., 1998).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar os níveis de IL-10 e IFN- γ em gestantes infectadas pelo HIV atendidas em uma maternidade de referência de Recife-Pernambuco.

3.2 Objetivos Específicos

- a) identificar, na literatura especializada indexada, dados sobre a correlação entre a IL-10 e o IFN- γ e as contagens de linfócitos T CD4⁺ e a carga viral plasmática (CV) em gestantes infectadas pelo HIV;
- b) caracterizar o perfil sócio-epidemiológico das mulheres estudadas;
- c) verificar os níveis de linfócitos T CD4⁺ e de CV nas mulheres infectadas pelo HIV participantes do estudo;
- d) avaliar os níveis de IL-10 e de IFN- γ nas mulheres infectadas pelo HIV, gestantes ou não, comparando-os com os níveis dessas citocinas nas gestantes não-infectadas pelo HIV;
- e) correlacionar os níveis de IL-10 e IFN- γ com os níveis de linfócitos T CD4⁺ e a CV das mulheres com HIV estudadas;
- f) avaliar o impacto das condições sociais das mulheres estudadas sobre os níveis de IL-10 e IFN- γ , utilizando um indicador de condição social construído a partir de variáveis sócio-epidemiológicas;
- g) verificar o impacto das medicações antirretrovirais, utilizadas como profilaxia da transmissão vertical do HIV, sobre os níveis de IL-10 e IFN- γ de gestantes infectadas por este vírus.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 Desenho do Estudo

O presente estudo foi realizado em três etapas. Na primeira, foi elaborada uma Revisão Sistemática da Literatura científica indexada, utilizando as bases de dados “MEDLINE”, LILACS, *Web of Science* e EMBASE. A metodologia de busca para responder à pergunta condutora: “Qual a influência dos níveis de IL-10 e IFN- γ sobre a carga viral e as contagens de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ em gestantes infectadas pelo HIV?” está descrita em forma de artigo no Apêndice A.

Na segunda etapa, foi realizado um estudo do tipo exploratório, de corte seccional, com três grupos de comparação: gestantes com infecção pelo HIV (G1); um grupo de mulheres não-gestantes com infecção pelo HIV (G2); e um terceiro grupo formado por gestantes não-infectadas pelo HIV (G3).

Na terceira etapa, observaram-se os efeitos da intervenção que foi realizada nas gestantes HIV-positivas (G1), com o uso da quimioprofilaxia com antirretrovirais (ARVs) para prevenção da transmissão vertical do HIV, sobre os níveis das citocinas estudadas.

Vale ressaltar que o uso de ARVs na gestação faz parte do protocolo recomendado como quimioprofilaxia da TV do HIV e está indicado para toda e qualquer gestante com infecção pelo HI, independente da contagem de linfócitos T CD4⁺ (BRASIL, 2010).

Para facilitar a avaliação dos níveis das citocinas de acordo com a situação imunológica e virológica das gestantes com HIV (G1), que foi o grupo principal do estudo, foram categorizados os valores das contagens de linfócitos e de carga viral. Quanto à contagem de linfócitos T CD4⁺, as gestantes foram categorizadas em dois grupos: um grupo com contagem de linfócitos TCD4⁺ menor que 350 células/mm³ e outro com contagem de linfócitos maior ou igual a este valor. Essa categorização seguiu o Consenso Brasileiro de Recomendações para Tratamento de adultos com HIV/AIDS, que determina que abaixo deste valor (350 células/mm³) de contagem de linfócitos T CD4⁺ há indicação de terapia com ARVs mesmo em indivíduos assintomáticos, sendo este o “ponto de corte” indicativo de uma baixa imunidade (BRASIL, 2008).

Em relação à carga viral, seguiu-se o “ponto de corte” estabelecido pelo Consenso Brasileiro de Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical, que refere como meta para se atingir até o terceiro trimestre de gestação em mulheres com HIV, valores de CV

menor que 1.000 cópias/ml, sendo este valor indicativo de menor risco de transmissão do vírus da mãe para o filho (BRASIL, 2010).

4.2 Local do Estudo

As participantes do estudo foram recrutadas do Serviço de Atendimento Especializado (SAE), que é um serviço para acompanhamento ambulatorial de pessoas vivendo com HIV/AIDS do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM).

O CISAM é um serviço de referência para atendimento materno-infantil, vinculado à Universidade de Pernambuco (UPE) e está situado no bairro da Encruzilhada, zona norte de Recife, Pernambuco, região Nordeste do Brasil. Possui uma maternidade com 36 leitos de enfermaria, incluindo setores de alto risco, puerpério normal e 18 leitos de ginecologia. Para internamento pediátrico, possui 12 leitos de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, duas Unidades de Cuidados Intermediários Neonatais com seis leitos cada uma e um Alojamento do tipo Mãe-Kanguru, com nove leitos. Funciona, ainda, como posto de atendimento ambulatorial, contemplando pré-natal de baixo e alto risco, puericultura, patologia cervical, climatério e possui um SAE. Esse SAE possui uma equipe multiprofissional composta de ginecologistas, pediatras, uma infectologista, assistente social, psicóloga e enfermeira, para assistência interdisciplinar aos usuários. A maior parte das mulheres matriculadas no SAE/CISAM chegam ao serviço encaminhadas pela maternidade do próprio CISAM, após serem diagnosticadas no momento do parto; outras são encaminhadas dos postos de saúde da cidade do Recife, região metropolitana ou interior do estado de Pernambuco, após terem sido identificadas como HIV-positivas no pré-natal; e outras chegam encaminhadas dos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTAs). Casos menos frequentes vêm encaminhados de outros SAEs, quando as mulheres, já sabendo do seu estado sorológico para o HIV, engravidam durante o acompanhamento clínico.

4.3 Amostra do estudo

Em se tratando de um estudo exploratório, a amostragem foi realizada por demanda espontânea das pacientes que foram atendidas no SAE/CISAM e do ambulatório de pré-natal de baixo risco, no período de agosto de 2010 a julho de 2011. Foram convidadas a participar todas as mulheres que preenchiam os critérios de inclusão e que não possuíam nenhuma das condições explicitadas nos critérios de exclusão, tendo sido incluídas as que aceitaram

participar do estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Apêndice B e C.

O primeiro (G1) e segundo grupo (G2) de mulheres foram recrutadas do próprio SAE/CISAM, obedecendo-se aos critérios de inclusão e exclusão.

Um terceiro grupo (G3) de gestantes não infectadas por HIV, sem outras comorbidades, com mesma faixa etária e condições sócio-econômicas, que estiveram em acompanhamento pré-natal de baixo risco no CISAM, foi incluído como controle a fim de possibilitar a verificação dos níveis de IL-10 e INF- γ nestas condições, com a finalidade de estabelecer sua comparação com os níveis dessas citocinas detectados nos grupos G1 e G2.

4.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídas no G1 todas as gestantes HIV-positivas, com idade acima de 18 anos, que aceitaram participar do estudo, mediante assinatura do TCLE e que tenham tido diagnóstico confirmado durante ou antes da gravidez atual.

Vale considerar que para serem selecionadas para participar da etapa de intervenção do presente estudo, as voluntárias do G1 deveriam iniciar o uso dos ARVs e fazê-lo por cerca de 12 semanas (ou 3 meses) para possibilitar a mensuração das citocinas antes e após o uso de tais medicamentos. Portanto, não estavam aptas a participarem aquelas que já estavam na etapa final da gestação, onde não haveria tempo hábil para as duas medidas das citocinas. O esquema de ARVs utilizado pelas participantes do G1 foi o mesmo para todas, com a combinação de 3 drogas (AZT, lamivudina e lopinavir/ ritonavir). Este é o esquema considerado como primeira escolha pelo Consenso Brasileiro de Recomendações para Profilaxia da TV do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes (BRASIL, 2010).

No G2 foram incluídas as mulheres HIV-positivas, não-gestantes, assintomáticas, que não estivessem em uso de ARVs, na mesma faixa etária e condições sócio-econômicas das incluídas no G1, que não tinham engravidado ou tido história de abortamento nos últimos 18 meses anteriores à presente pesquisa e que estivessem assintomáticas, ou seja, sem sinais clínicos de AIDS-doença ou com doenças oportunistas anteriores ou atuais.

As mulheres dos grupos supracitados (G1 e G2), para serem incluídas, deveriam ter seu diagnóstico confirmado através de sorologias, conforme recomenda o Ministério da Saúde (segundo determina a Portaria nº 151/GM/MS/ 2009).

4.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídas, de todos os grupos, as mulheres portadoras de outras doenças de base tais como: doenças auto-imunes, diabetes, hipertensão arterial, doenças reumáticas, doenças neoplásicas; aquelas que estavam em uso de medicações imunossupressoras (corticosteróides, anti-neoplásicos); e aquelas portadoras de co-infecções que pudessem modificar a progressão da infecção pelo HIV, tais como: hepatite B, hepatite C e sífilis. Foram excluídas ainda do G1, aquelas que interromperam o uso dos ARVs antes da segunda coleta das amostras de sangue para dosagem das citocinas e também, teve-se como perdas, aquelas que desistiram de participar do estudo ao longo do seu andamento. Ademais, também foram excluídas do G1 aquelas que já usavam ARVs como terapia antes da gestação atual, sendo “casos-AIDS”.

4.4 Coleta e processamento dos dados

4.4.1 Amostras de material biológico

A coleta de material biológico ocorreu utilizando-se técnicas e local apropriado, respeitando-se as normas de biossegurança. Nas mulheres do G1, o sangue para a pesquisa foi coletado em dois momentos: antes do início dos ARVs e após cerca de 12 semanas do início da quimioprofilaxia com medicações ARVs durante gestação, preconizada nos protocolos de atenção às gestantes com HIV/AIDS do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010). Procurou-se aproveitar o mesmo momento de coleta dos demais exames laboratoriais de rotina, realizados no próprio serviço onde a paciente estava sendo acompanhada (SAE/CISAM) de modo que na mesma punção venosa, foi coletado um tubo extra de 5ml de sangue total para a dosagem das citocinas. O tubo continha anti-coagulante e foi centrifugado para se obter o plasma, o qual foi enviado para o Laboratório de Imunopatologia e Biologia Molecular do Departamento de Imunologia do CPqAM/ FIOCRUZ-PE, onde foram armazenadas a -70° C até serem realizadas as dosagens da IL-10 e do IFN- γ .

Nas mulheres do G2 e G3, a coleta da amostra para a dosagem das citocinas aconteceu em apenas um momento, seguindo os mesmos passos que foram descritos para o G1.

A mensuração da carga viral foi realizada pelo Laboratório de Saúde Pública de Pernambuco, utilizando os kits HIV-1 RNA 3.0 *Assay* (b-DNA), fabricado pela *Siemens*

Healthcare Diagnostics, seguindo-se as normas do fabricante. A contagem dos linfócitos T CD4⁺ foi realizada utilizando-se a técnica de citometria de fluxo, também no Laboratório de Saúde Pública de Pernambuco.

A IL-10 e o IFN- γ foram dosados no plasma, através de ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), utilizando-se os kits Quanti-kine R & D System® para cada citocina específica, seguindo as instruções do fabricante. Os limites inferiores de detecção da IL-10 e do IFN- γ foram 3,9 pg/ml e 8 pg/ml respectivamente.

Placas de poliestireno com 96 poços, pré-sensibilizadas pelo fabricante com anticorpos monoclonais anti-IL-10 e anti-IFN- γ foram utilizadas como suporte sólido da reação. Os padrões de citocinas foram preparados utilizando os reagentes fornecidos pelos kits, de acordo com as instruções do fabricante. Dois poços, contendo apenas diluente, sem padrões ou amostras, foram utilizados como controle do *background* da reação. As amostras foram utilizadas nas quantidades sugeridas pelo fabricante e todas as etapas do ELISA foram realizadas em conformidade com seu protocolo específico.

A intensidade de cor produzida em cada poço de placa foi mensurada em espectrofotômetro, utilizando comprimento duplo de onda de 450/595 nm. As leituras e os cálculos das concentrações referentes às dosagens de cada citocina para cada amostra foram feitos através do software *Microplate Manager*, versão 4.0 (BioRad Laboratories®).

4.4.2 Dados Epidemiológicos e Biológicos do Estudo Transversal

A coleta dos dados epidemiológicos foi realizada utilizando-se formulários estruturados (Apêndices D, E e F) respectivamente para o G1, G2 e G3, contendo variáveis relacionadas ao perfil sócio-epidemiológico dessa população, além de hábitos de vida e sobre o diagnóstico da infecção pelo HIV do G1 e G2. Esses dados foram obtidos a partir de informações colhidas no momento das consultas e complementadas com aquelas contidas nos prontuários e no cartão de pré-natal das pacientes.

A situação sócio-econômica das mulheres participantes do estudo foi descrita e mensurada também utilizando um indicador composto de carência social (ICS) construído a partir das seguintes variáveis: escolaridade, tipo de moradia, renda *per capita* e saneamento. Este indicador, nesta etapa do estudo, consistiu na variável independente obtido por meio de técnicas de formação de escores baseado em estudos anteriores (FARIAS; CARDOSO, 2005; TORRES; FERREIRA; DINI, 2003). Segundo essa técnica, estabelece-se um escore para cada variável eleita, pontuando com um mínimo de zero e um máximo de 1 ponto. O ICS foi então obtido somando-se o escore de cada uma das quatro variáveis escolhidas, de modo que

4 (quatro) seria o escore máximo. Considerou-se desfavorável um ICS de até 2 pontos e favorável um $ICS \geq 3$ pontos.

As variáveis escolhidas foram definidas e pontuadas da seguinte forma:

- a) -Escaridade: considerou-se insatisfatório, atribuindo-se zero àquelas mulheres com escolaridade até ensino fundamental completo (8 anos de estudo). É satisfatória, acima desses anos de estudo, pois, supõe-se que pessoas alocadas nessa última condição tenham um melhor grau de compreensão e conseqüentemente, auto-percepção da situação de saúde e auto-cuidado.
- b) Tipo de moradia: considerou-se como satisfatória, atribuindo-se a pontuação de 1 (um) às mulheres que residiam em casa própria. As demais condições (casa alugada, quarto alugado, casa de parentes ou outros) foram consideradas como condições insatisfatórias, atribuindo-se zero, por considerar que as últimas condições denotam, no geral, falta de condições de se manter ou ainda, no caso do aluguel, reduções no orçamento familiar.
- c) Renda *per capita* mensal: foi estabelecida dividindo-se o valor total da renda familiar pelo número de habitantes no domicílio. Tomando-se por base o que determina o Governo Federal para inclusão em seus programas sociais, determinou-se como critério de pobreza o valor de meio salário mínimo por pessoa/mês e como indicativo de pobreza extrema o valor de um quarto de salário mínimo por pessoa/ mês. Ressalta-se que o valor do salário mínimo na época da coleta de dados da pesquisa era de R\$ 545,00 (quinhentos e quarenta e cinco reais). Assim as mulheres que tinham renda *per capita* mensal menor ou igual a meio salário mínimo, ou seja, menor ou igual a R\$ 272,50 (duzentos e setenta e dois reais e cinquenta centavos), foram consideradas com renda insatisfatória e receberam zero pontos no escore, enquanto aquelas com renda maior que esse valor receberam 1 ponto no escore.
- d) Saneamento Básico: por ser uma variável dicotômica, foi considerada satisfatória a presença de saneamento básico no domicílio (que incluía presença de fossa fechada, água encanada e coleta regular de lixo), atribuindo-se a pontuação 1 (um) a esta variável e zero quando havia ausência de um desses serviços no domicílio.

Ao analisar e pontuar cada uma das quatro variáveis, conforme descrito acima, foram somados os escores obtidos e estabelecido o ICS para cada mulher participante do estudo.

Considerando-se os valores de ICS como variável independente, as mulheres do estudo foram divididas em grupos com ICS favorável e desfavorável, a fim de correlacionar aos valores de linfócitos TCD4⁺, Carga Viral, IL-10 e INF- γ . Para estabelecer essas correlações, foi utilizado o teste de correlação de Spearman, o qual permite testar correlações entre as variáveis categóricas e quantitativas, medindo o grau de associação (ou dependência) entre esses dois tipos de variáveis, sendo uma alternativa não-paramétrica à correlação de Pearson (VIEIRA, 2004; PAGANO; GAUVREAU, 2004).

4.4.3 Análise Estatística

Todos os dados, incluindo os epidemiológicos e os biológicos, foram armazenados em um banco de dados, utilizando o programa Microsoft EXCEL versão 2003.

A análise estatística dos dados foi realizada através do *software* “R”, considerando um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Previamente, para a verificação da normalidade e homogeneidade das variáveis envolvidas no estudo, realizaram-se respectivamente, os testes de Shapiro-Wilk e de Bartlet. Esta etapa foi realizada a fim de definir o melhor teste estatístico a ser utilizado na comparação entre as variáveis dos grupos estudados. O teste de Shapiro- Wilk permite verificar se uma amostra tem distribuição normal. O teste de Bartlet, por sua vez, permite testar a homogeneidade, indicando, através de um qui-quadrado, se existe ou não diferenças significativas entre as variâncias das amostras analisadas (BEIGUELMAN, 2006). Devem ser utilizados testes não-paramétricos quando as exigências para se utilizar um teste paramétrico não sejam atingidas, ou seja, quando as variáveis não tem distribuição normal e não são homogêneas em suas variâncias ou quando as amostras são muito pequenas (VIEIRA, 2003; PAGANO; GAUVREAU, 2004).

Neste estudo, quando a normalidade e homogeneidade não estavam presentes, foi utilizado o teste de Wilcoxon, que é um teste não-paramétrico, utilizado para comparar medianas das variáveis pareadas. Esse teste é uma alternativa para o teste “t” nos casos em que este último não puder ser aplicado, devido à falta de normalidade e homogeneidade, conforme mencionado. Este estudo utilizou também o teste de Mann Whitney, que é um teste não-paramétrico usado para comparar as medianas no caso de variáveis não-pareadas (VIEIRA, 2004).

Nas situações em que foi necessário comparar as médias, quando a condição de normalidade não era encontrada, conforme verificado pelo teste de Bartlet, usou-se o teste *one-way*, o qual permite a comparação entre médias em tais situações (PAGANO;

GAUVREAU, 2004). Havendo uma distribuição normal e homogeneidade entre as variáveis, o teste utilizado para avaliar a correlação entre as variáveis contínuas neste estudo foi a correlação de Pearson, a qual permite avaliar correlação entre variáveis quantitativas (VIEIRA, 2004).

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, registrado com CAAE: 0007.0.095.000-10 e aprovado pelo referido Comitê com o protocolo de número: 08/10 (Anexo A). A coleta de dados iniciou-se apenas após a aprovação do referido CEP.

As pacientes voluntárias que aceitaram participar da pesquisa receberam orientações em linguagem clara e acessível e a autorização de sua participação ocorreu de forma livre e esclarecida, mediante assinatura dos TCLE (Apêndices B e C), tendo sido garantido o sigilo e anonimato das informações colhidas. Foi preservado também o direito de retirar a autorização ou desistir de participar a qualquer momento da pesquisa, sem que houvesse prejuízos para a sua assistência no referido serviço, respeitando-se o recomendado pela resolução 196/96, que regulamenta a ética em pesquisas com seres humanos.

Todas as pacientes participantes do estudo foram esclarecidas quanto aos riscos inerentes do próprio procedimento de rotina de punção venosa, que já ocorre no serviço para acompanhamento clínico-laboratorial das mesmas. Para minimizar tais riscos, que envolviam surgimento de desconforto, dores ou hematomas nos locais de punção, foi realizada a coleta de amostra de plasma para a pesquisa, conforme já referido, aproveitando-se a mesma punção venosa da rotina do serviço, evitando-se, assim, desconfortos adicionais.

O risco de constrangimento que poderia ocorrer pelas informações fornecidas, foi minimizado, tendo em vista que a coleta de dados epidemiológicos para a pesquisa aconteceram em local reservado, respeitando-se a privacidade das participantes. Nesse momento, antes da assinatura do TCLE, garantiu-se às participantes que a divulgação dos dados epidemiológicos coletados ocorreriam apenas em meios científicos e sem exposição de identificação individual.

Como benefício da pesquisa estava o acesso a exames para monitoramento imunológico de alto custo, como as dosagens de citocinas, que não estão incluídos na rotina preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil, para o acompanhamento de pacientes com infecção pelo HIV e que poderão permitir contribuições para melhoria desse monitoramento e assistência, além de direcionar diretrizes e protocolos de escolha de medicações ARVs para mulheres, gestantes ou não, infectadas pelo HIV.

6 RESULTADOS

6.1 Revisão Sistemática

A partir da estratégia de busca, foram encontrados 220 estudos, sendo 64 no Medline, 46 na *Web of Science* e 110 na EMBASE. A maioria dessas publicações ocorreram após a segunda metade da década de 1990. Nenhum artigo foi encontrado na base de dados LILACS. Os resultados obtidos a partir desta etapa do estudo estão descritos no Apêndice A.

6.2 Estudo Exploratório, Transversal

6.2.1 Perfil Sócio-epidemiológico

A amostra final, após as exclusões e as perdas foi de 108 mulheres, sendo 33 do G1 (gestantes com HIV); 40 do G2 (mulheres com HIV não-gestantes) e 35 do G3 (gestantes sem HIV). A maior perda na amostra ocorreu no G1, tendo sido excluídas da pesquisa um total de 15 pacientes desse grupo pelos seguintes motivos: quatro pacientes não retornaram ao serviço, apesar de ter sido tentado busca ativa por telefone; uma paciente sofreu abortamento espontâneo; uma teve parto prematuro logo após iniciar os ARVs; uma teve teste positivo para sífilis, após já estar incluída na pesquisa; três pacientes iniciaram o esquema com ARVs antes de colher os exames para dosagens das citocinas no primeiro momento; duas entraram em trabalho de parto antes de fazer a segunda coleta; duas interromperam o uso dos ARVs antes da segunda coleta, uma desenvolveu DHEG (Doença Hipertensiva Específica da Gravidez) ao longo da pesquisa. O G3 sofreu redução de 8 pacientes, as quais não retornaram ao serviço na data agendada para a coleta de exames e não atenderam ao contato feito por telefone para reagendamento. No G2, por sua vez, apenas 3 pacientes saíram da pesquisa porque desistiram de participar.

Quanto à idade, definida como anos completos de idade ao entrar no estudo, observou-se um valor mínimo de 18 anos e máximo de 47 anos entre os três grupos estudados. Observou-se no G1, mulheres com idade entre 18 e 40 anos, com média de 26 anos; mediana de 25 anos e desvio padrão de 7. No G2, as mulheres tinham idade entre 20 a 47 anos, com média de 30 anos, mediana de 30 anos e desvio padrão de 6. E no G3, por sua vez, as mulheres tinham idade de 19 a 36 anos, com média de 25 anos; mediana de 23 anos e desvio padrão de 5.

Demonstra-se na Tabela 1, o perfil as mulheres estudadas segundo o município de residência, escolaridade, renda familiar, ocupação e condições de moradia. Em relação à procedência, a maioria das pacientes, dos três grupos, ou seja, 94,4% (102/108), era procedente do Recife e Região Metropolitana do Recife (RMR). Entre cada grupo, tinha-se um total de 93,9% (31/33) do G1; 90% (36/40) do G2 e 100% (35/35) do G3 com essa mesma procedência.

Quanto à escolaridade, considerando-se o total de participantes, observou-se um percentual elevado de participantes com baixo grau de escolaridade, em todos os grupos, com 46,3% (50/108) das mulheres com até 8 anos de estudo. Verificou-se que essa proporção foi maior no G2, com 70% (28/40) de mulheres com até 8 anos de estudo, seguida pelo G1 com 42,5% (14/33) e menor proporção no G3, com 22,8% (8/35) dessa escolaridade. Ou seja, neste último grupo (G3), o grau de instrução foi um pouco melhor, com a maioria das participantes, o equivalente a 62,9% (22/35), com ensino médio, completo ou incompleto e com 14,3% (5/35) de mulheres deste grupo com nível superior de instrução, mesmo incompleto.

Pode-se verificar ainda na Tabela 1 que em relação à renda-familiar, determinada somando-se a renda de todos os indivíduos que trabalhavam e moravam no domicílio da participante da pesquisa, que todas as participantes do estudo tinham renda familiar muito baixa. Observou-se que 65,7% (71/108) viviam com até 2 salários-mínimos por mês, ressaltando-se que entre as mulheres com infecção pelo HIV, 75% (30/40) do G2 e 72,7% (24/33) do G1 vivem com esta renda. A situação de renda do G3 é um pouco melhor, com 48,6% (17/35) das mulheres vivendo com renda familiar de até 2 salários-mínimos por mês.

No que diz respeito à ocupação exercida pelas participantes da pesquisa, vale ressaltar que grande percentual de mulheres, 61,1% (66/108), não exerciam atividade laboral remunerada, sendo este percentual maior entre as gestantes, com o G1 e G3, respectivamente contendo 72,7% (24/33) e 68,6% (24/35) das mulheres nessa condição.

Em relação ao número de habitantes por domicílio, a maioria das mulheres, totalizando 80,6% (87/108), tinham co-habitando em suas residências, mais de 3 pessoas por domicílio. O maior percentual de pessoas foi encontrado no G2 com 85% (34/40) com esse quantitativo de habitantes, seguido pelo G1 com 78,8% (26/33) e G3, com 77,2% (27/35). Pode-se verificar ainda que as condições de habitação parecem ser precárias, pois a maioria delas (87,9% do G1; 95% do G2; e 97,1% do G3) moravam em habitações com 2 a 3 cômodos. Com relação ainda às condições de moradia, o número de mulheres que moravam em habitação própria foi de 52,8% (57/108) ao observar-se todos os grupos. Analisando-se cada grupo, encontraram-se 55% (22/40) no G2; 54,4% (18/33) no G1; e 48,6% (17/35) no

G3 com moradia própria. Todavia, ao serem questionadas, a maioria das mulheres em todos os grupos, 82,4% (89/108) afirmou ter saneamento básico em sua residência. Foi considerado como saneamento básico ter água encanada regularmente, rede de esgoto com fossas fechadas e coleta de lixo regular em seu local de moradia.

Na Tabela 2, demonstra-se a situação das mulheres do estudo segundo o momento eo tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, fecundidade, parceria sexual e situação sorológica para o HIV dos parceiros.

Quanto ao momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, a grande maioria das mulheres com HIV envolvidas no estudo, 83,6% (61/73), recebeu este diagnóstico durante o ciclo gravídico-puerperal. No G1 esse percentual foi de 84,8% (28/33) e no G2 de 82,5% (33/40).

O tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV foi avaliado como forma de se estimar o estágio da doença. Porém, como um dos critérios de inclusão do estudo foi de ser assintomática e não está em tratamento ou ter doença definidora de AIDS, a maioria das pacientes incluídas tinham infecção recentemente diagnosticada. Ao serem questionadas, 57,5% (42/73) das mulheres tinham até 3 anos de conhecimento do seu diagnóstico. No G1, esse percentual foi de 63,7% (21/33) e no G2 foi de 52,5% (21/40). Essa informação é coerente com o observado, já que no G1, apenas 36,4% (12/33) das mulheres possuíam contagem de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 350 células/mm³, portanto, sendo definidas como “caso-AIDS”. No G2 o percentual de mulheres enquadradas como “casos-AIDS” foi ainda menor, com 22,5% (9/40) das mulheres.

Quanto ao início do pré-natal, ressalta-se que a maior parte das pacientes do grupo G1, correspondente a 75,8% (25/33) iniciaram o acompanhamento de pré-natal no primeiro trimestre de gestação, enquanto apenas 24,2% (8/33) iniciaram no segundo trimestre da gestação. No G3, o grupo considerado como controle de gestantes sem infecção pelo HIV, o mesmo perfil se repetiu, com 74,3% (26/35) tendo iniciado o acompanhamento de pré-natal no primeiro trimestre e 25,7% (9/35) tendo iniciado este acompanhamento no segundo trimestre. Nenhuma gestante dos dois grupos estava iniciando o pré-natal no terceiro trimestre (Tabela 2).

No que diz respeito à fecundidade, dentre as mulheres estudadas, 83,3% (90/108) tinham até 2 filhos vivos. No G1, 84,8% (28/33) estavam nessa condição e no G2 o percentual foi de 70% (28/40) nessa condição. Vale ressaltar, que o único grupo em que havia 12,5% (5/40) de mulheres com mais de 3 filhos era o G2 (Tabela 2). A média de filhos vivos por mulher foi de 1,06 no G1; de 2,2 no G2; e de 0,57 no G3.

Observando-se a parceria sexual das mulheres participantes do estudo, constata-se que a grande maioria referiu ter parceiro fixo. Esta situação foi vista nos 3 grupos, observando-se um maior percentual de mulheres com parceiros fixos nos grupos de gestantes (G1 e G3). Disseram não ter parceiro fixo 13% (14/108) das mulheres, sendo maior o percentual de mulheres em tal situação no G2, com 30% (12/40) das mulheres sem parceiro fixo. Entretanto, ao se analisar a situação sorológica para HIV do parceiro, verificou-se que 27,4% (20/73) dos casais eram sorodiscordantes, constatando-se que 28,8% (21/73) das mulheres com HIV diziam desconhecer a condição sorológica do parceiro ou que relatavam que o parceiro não havia sido testado. Vale ressaltar ainda que entre as mulheres do G2 este percentual foi de 21,4% (6/40).

As informações da Tabela 3 são relativas aos hábitos das mulheres envolvidas no estudo. O tabagismo foi mencionado por 16% (19/108) das mulheres. O G3 foi o grupo com o menor número de tabagistas (8,6%). Vale salientar que as tabagistas gestantes (G1 e G3) foram as que fumavam em menor quantidade de cigarros, com o máximo de 5 cigarros por dia. No G2 a quantidade de cigarros fumados por dia, foi maior, com 75% (6/8) das mulheres chegando a fumar mais de 10 cigarros por dia.

Ao serem questionadas sobre o hábito de ingerir álcool, a maioria das mulheres estudadas, 63,9% (69/108), referiram não terem esse hábito. Observou-se percentual maior dessa resposta nos grupos de gestantes (G1 e G3), onde muitas afirmaram ter deixado de ingerir álcool ao se descobrirem grávidas. Foi considerado, então, de interesse para o estudo o hábito atual de ingerir álcool. Dentre as mulheres que relatavam consumir álcool atualmente o consumo de álcool foi maior no G2 com um percentual de 40% (16/40) quando comparado com os dois outros grupos, G1 e G3, onde o percentual de mulheres que bebiam foi de 36,7% (12/33) e 31,4% (11/35), respectivamente. Entretanto, pode-se perceber que foram do G1 o maior percentual de mulheres que disseram consumir álcool com mais frequência, observando-se 41,7% (5/12) relatando ingerir álcool todos os finais de semana, conforme pode-se demonstrar na Tabela 3.

Quanto ao uso de drogas ilícitas, pode-se observar que apenas 17,8% (13/73) das mulheres infectadas pelo HIV relatavam fazer uso de qualquer tipo de droga. Esta frequência foi um pouco maior no G1, onde 18,2% (6/33) relatavam usar drogas ilícitas e 17,5% (7/40) no G2. Vale ressaltar que apesar de o tipo de droga utilizada não fazer parte das variáveis de interesse para este estudo, a mais comumente referida foi a maconha e nenhuma participante relatou uso de drogas injetáveis (Tabela 3).

Tabela 1- Estudo da Interleucina-10 e Interferon-gama em gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. Perfil Sócio Epidemiológico das mulheres estudadas. Recife, 2011.

	G1		G2		G3	
	N	%	N	%	N	%
Procedência:						
Recife	20	60,6	14	35	22	62,9
RMR	11	33,3	22	55	13	37,1
Interior de PE	2	6,06	4	10	0	0
Total	33	100	40	100	35	100
Escolaridade:						
EFI	12	36,4	23	57,5	6	17,1
EFC	2	6,1	5	12,5	2	5,7
EMI	11	33,3	7	17,5	9	25,7
EMC	8	24,2	5	12,5	13	37,2
ESI	0	0	0	0	5	14,3
ESC	0	0	0	0	0	0
Total	33	100	40	100	35	100
Renda familiar:						
< 1 SM	6	18,2	12	30	2	5,7
1 a 2 SM	18	54,5	18	45	15	42,9
3 a 4 SM	6	18,2	8	20	15	42,9
> 4 SM	0	0	2	5	2	5,7
NQR	3	9,1	0	0	1	2,8
Total	33	100	40	100	35	100
Ocupação						
Do lar	20	60,6	16	40	15	42,9
Estudante	4	12,1	2	5	9	25,7
Profissão remunerada	9	27,3	22	55	11	31,4
Total	33	100	40	100	35	100
Habitantes na casa:						
Até 2	7	21,2	6	15	8	22,8
3 a 4	16	48,5	18	45	15	42,9
≥5	10	30,3	16	40	12	34,3
Total	33	100	40	100	35	100
Número de cômodos						
1	4	12,1	2	5	1	2,9
2 a 3	29	87,9	38	95	34	97,1
Total	33	100	40	100	35	100
Tipo de Moradia						
Casa Própria	15	45,6	18	45	18	51,4
Casa alugada	8	24,2	18	45	11	31,4
Quarto alugado	1	3	0	0	0	0
Casa de parentes	8	24,2	3	7,5	5	14,3
Outros	1	3	1	2,5	1	2,9
Total	33	100	40	100	35	100
Saneamento Básico						
Sim	24	72,7	34	85	31	88,6
Não	7	21,2	6	15	4	11,4
NQR/ Não Sabe	2	6,1	0	0	0	0
Total	33	100	40	100	35	100

Fonte: A autora.

Legenda: RMR: Região Metropolitana do Recife; EFI: ensino fundamental incompleto; EFC: ensino fundamental completo; EMI: ensino médio incompleto; EMC: ensino médio completo; ESI: ensino superior incompleto; ESC: ensino superior completo; SM: salário-mínimo; NQR: não quis responder; G1= grupo 1 composto de gestantes com HIV; G2 = grupo 2, composto de mulheres com HIV não-gestantes; G3 = grupo3 composto de gestantes sem infecção pelo HIV.

Tabela 2 - Momento do diagnóstico da infecção pelo HIV e do início do pré-natal, fecundidade, parceria sexual e situação sorológica dos parceiros das mulheres estudadas. Recife 2011.

	G1		G2		G3	
	N	%	N	%	N	%
Momento do diagnóstico:						
Na atual gestação	17	51,5	-	-	-	-
PN ou parto anterior	11	33,3	33	82,5	-	-
Fora do período gestacional	5	15,2	7	17,5	-	-
Total	33	100	40	100		
Início do PN						
1º Trimestre	25	75,8	-	-	26	74,3
2º Trimestre	8	24,2	-	-	9	25,7
3º Trimestre	0	0	-	-	-	-
Total	33	100	-	-	35	100
Tempo de diagnóstico						
<1 ano	17	51,5	2	5	-	-
1 a 3 anos	4	12,1	19	47,5	-	-
>3 anos e <5 anos	6	18,2	10	25	-	-
≥5 anos	4	12,1	8	20	-	-
Ignorado	2	6,1	1	2,5	-	-
Total	33	100	40	100	-	-
Número de Filhos vivos						
0	13	39,3	2	5	20	57,1
1	10	30,3	9	22,5	11	31,4
2	5	15,2	17	42,5	3	8,6
3	5	15,2	7	17,5	1	2,9
>3	0	0	5	12,5	0	0
Total	33	100	40	100	35	100
Parceiro fixo						
Sim	32	96,9	28	70	34	97,1
Não	1	3,1	12	30	1	2,9
Total	33	100	40	100	35	100
Situação sorológica do parceiro						
Soropositivo	7	21,8	12	42,9	0	0
Soronegativo	10	31,3	10	35,7	11	32,4
Não testou/ não sabe	15	46,9	6	21,4	23	67,6
Total	33	100	40	100	35	100

Fonte: A autora.

Legenda: PN= pré-natal; N =número absoluto da amostra; G1= grupo 1 composto de gestantes com HIV; G2 =grupo 2, composto de mulheres com HIV não-gestantes; G3 = grupo3 composto de gestantes sem infecção pelo HIV.

Tabela 3 - Estudo da Interleucina-10 e Interferon-gama em gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. Hábitos de vida das mulheres estudadas. Recife 2011

	G1		G2		G3	
	N	%	N	%	N	%
Tabagismo:						
Sim	8	24,2	8	20	3	8,6
Não	25	75,8	32	80	32	91,4
Total	33	100	40	100	35	100
Quantidade cigarros/dia						
1 a 5	5	62,5	1	12,5	2	66,7
>5 a 10	3	37,5	1	12,5	0	0
>10 a < 20	0	0	4	50	1	33,3
>20	0	0	2	25	0	0
Total	33	100	40	100	35	100
Ingesta de álcool						
Sim	12	36,7	16	40	11	31,4
Não	21	63,6	24	60	24	68,6
Total	33	100	40	100	35	100
Frequência de álcool						
Todos os dias	0	0	0	0	0	0
Todo final de semana	5	41,6	5	31,3	1	9,1
2 vezes/ mês	2	16,8	3	18,7	2	18,2
1 vez/mês ou menos	5	41,6	8	50	8	72,7
Total	33	100	40	100	35	100
Drogas ilícitas						
Sim	6	18,2	7	17,5	0	0
Não	26	78,8	33	82,5	34	97,1
NQR	1	3	0	0	1	2,9
Total	33	100	40	100	35	100

Fonte: A autora.

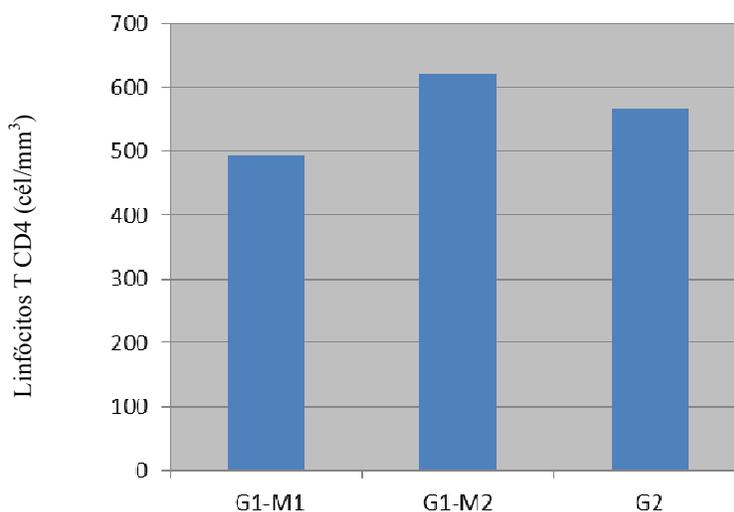
Legenda: NQR: não quis responder. N = número absoluto da amostra; G1= grupo 1, composto de gestantes com HIV; G2 = grupo 2, composto de mulheres com HIV não-gestantes; G3 = grupo 3, composto de gestantes sem infecção pelo HIV.

6.2.2 Perfil Imunológico e Viroológico

Foi possível detectar que as médias das contagem de linfócitos TCD4⁺ eram muito próximas entre os dois grupos de mulheres infectadas por HIV estudadas (G1 e G2). Foram encontradas no G1 no primeiro momento (G1-M1), ou seja, antes do início do esquema com ARVs, uma média de 492,8 células/mm³ e no G2 esta média foi de 567,2 células/mm³. No segundo momento da coleta do G1 (G1-M2), ou seja, após o uso de ARVs por este grupo, houve um incremento na média de contagem de linfócitos TCD4⁺ do grupo, chegando a 620,8 células/mm³. Portanto, obteve-se um incremento médio de 128 células/mm³ nos valores de linfócitos TCD4⁺. A diferença entre as duas medidas entre o primeiro e o segundo momento, ou seja, antes e após o uso dos ARV foi estatisticamente significativa (**p = 0,0008331**). Estes resultados podem ser visualizados no Gráfico 1 e Tabela 4.

Quanto à viremia, pode-se observar no Gráfico 2 e Tabela 4 as cargas virais médias encontradas no G1 antes e aos os ARVs e no G2. Verificou-se uma carga viral média no primeiro momento (G1-M1), ou seja, antes do início dos ARVs, de 25.239,20 cópias/ml. No G2 essa média foi de 37.916,09 cópias/ml. Após o uso dos ARVs (G1-M2), por cerca de 12 semanas, a média de CV do G1 caiu para 4.153,21 cópias/ml, o que representou uma queda de 21.085,99 cópias/ml nos níveis médios da CV. Essa diminuição correspondeu, respectivamente, na média e na mediana a 83,54% e 95,92%. Esta diferença entre os níveis de CV, antes e após o uso ARVs, foi estatisticamente significativa ($p = 0,001092$).

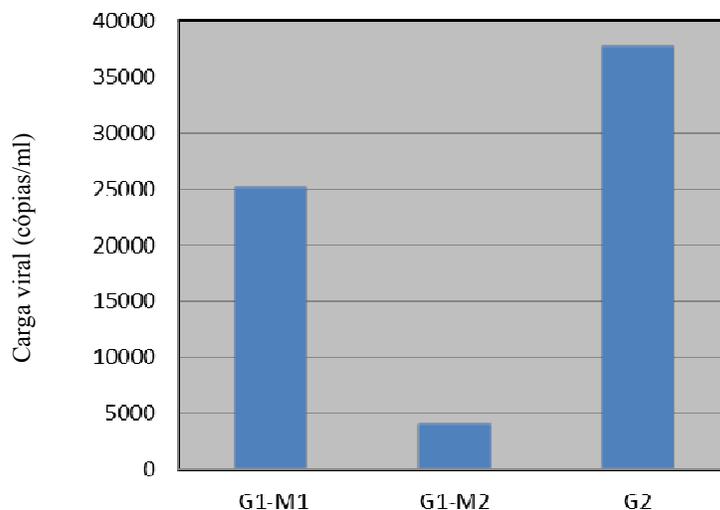
Gráfico 1 - Média de contagem de linfócitos TCD4+ nos grupos de mulheres estudadas com infecção por HIV, gestantes e não-gestantes (G1 e G2) acompanhadas em um Serviço de Assistência especializada em Recife.



Fonte: A autora.

Legenda: G1-M1: Grupo 1, composto por gestantes com HIV, no momento 1, ou seja, antes do uso dos antirretrovirais; G1-M2: Grupo 1, composto por gestantes com HIV, no momento 2, ou seja, após o uso dos antirretrovirais; G2: Grupo 2, composto por mulheres com HIV, não-gestantes.

Gráfico 2 - Quantificação média da carga viral nos grupos de gestantes e não gestantes com HIV (G1 e G2) acompanhadas em um Serviço de Assistência especializada em Recife.



Fonte: A autora.

Legenda: G1-M1: Grupo 1, composto por gestantes com HIV, no momento 1, ou seja, antes do uso dos antirretrovirais; G1-M2: Grupo 1, composto por gestantes com HIV, no momento 2, ou seja, após o uso dos antirretrovirais; G2: Grupo 2, composto por mulheres com HIV, não-gestantes.

Tabela 4 - Níveis plasmáticos de Linfócitos T-CD4⁺, Carga Viral do HIV, IL-10 e IFN- γ , antes e após o uso de antirretrovirais (ARV) em gestantes com HIV (G1) atendidas em um serviço de assistência especializada. Recife, 2011

Variáveis	N	Mín-Máx	Média	Mediana	Desvio Padrão	Erro Padrão	Valor-p.
Linfócitos T-CD4⁺							
Antes dos ARVs	32	100 - 1.079	492,81	462	263,65	46,61	0.0008331
Após ARVs	25	214 - 1.135	620,8	639	272,38	54,48	
Carga Viral do HIV							
Antes dos ARVs	29	49 - 161.169	25.239,24	5.772	40.435,24	7.508,64	0.001092
Após ARVs	24	49 - 41.110	4.153,21	235,5	8.797,84	1.795,85	
IL-10							
Antes dos ARVs	33	0 - 20,28	3,93	1,95	5,71	0,99	0.01577
Após ARVs	33	0 - 21,51	6,48	4,37	6,61	1,15	
IFN-γ							
Antes dos ARVs	33	0 - 106,7	22,77	0	33,22	5,78	0.185
Após ARVs	33	0 - 1126,31	46,68	0	197,33	34,35	

Fonte: A autora.

Legenda: ARVs: antirretrovirais; N: tamanho da amostra; Mín: valor mínimo; Máx: valor máximo; IL-10: interleucina-10; IFN- γ : interferon-gama. Considerado $p < 0,05$ como significativo. Valor de p obtido por teste de Wilcoxon.

6.2.3 Perfil da IL-10 e INF- γ

Estão demonstrados nos Gráficos 3 e 4 as variações das medianas das concentrações da IL-10 e INF- γ , respectivamente, nos três grupos de mulheres estudadas.

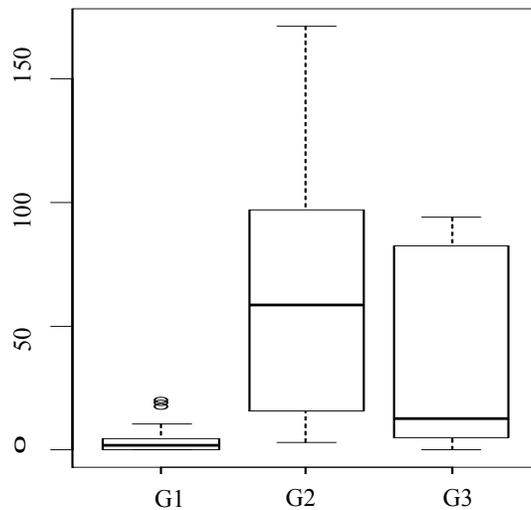
Quanto às dosagens da IL-10, verificou-se no G1 antes do uso dos ARVs (G1-M1) uma concentração média de 3,93 pg/ml. Após o uso dos ARVs (G1-M2) os níveis dessa citocina se elevaram chegando a uma média de 6,48pg/ml, conforme verifica-se na Tabela 4. Quanto à mediana, a concentração dessa citocina passou de 1,95 pg/ml antes dos ARVs para 4,37pg/ml. Esse aumento correspondeu respectivamente na média e na mediana a 64,88% e 124,1%. A diferença entre os níveis de IL-10 antes e após os ARVs no G1 foi estatisticamente significativa (**p= 0,01577**). No G2, a média da IL-10 foi bem mais alta, chegando a 57,7 pg/ml com uma mediana de 58,7 pg/ml. No G3, por sua vez, os níveis de IL-10 atingiram valores respectivamente de 38,45 pg/ml de média e 12,81 pg/ml de mediana.

Em relação aos níveis de INF- γ , encontrou-se no G1-M1 uma média de 22,77 pg/ml. No G2 (mulheres com HIV, não-gestantes), a média encontrada foi bem menor, quantificada em 3,31pg/ml. E no G3, o valor médio de INF- γ foi de 2,12 pg/ml. As medianas do INF- γ em todos os grupos se mantiveram em zero. As concentrações medianas de IL-10 e INF- γ em todos os grupos podem ser observados no Gráfico 3.

Como os níveis medianos do INF- γ foram de zero nos três grupos, embora esta medida seja mais fidedigna para a comparação, optou-se por comparar os níveis médios de IL-10 e INF- γ nos três grupos estudados (G1-M1, G2 e G3). Levando-se em conta que estes grupos não eram homogêneos em relação aos níveis médios da IL-10, fato este confirmado pelo teste de Bartlett, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as médias de G1 e G2 (**p < 0,0001***) e entre G1 e G3 (**p < 0,0001****). A variação dos níveis médios de INF- γ entre os grupos também foi verificada, repetindo-se o mesmo que foi achado para a IL-10. Evidenciaram-se diferenças estatisticamente significativas entre o G1 e G2 (**p = 0,0076**) e entre o G1 e G3 (**p = 0,0038***).

* Obtido pelo *one-way test*.

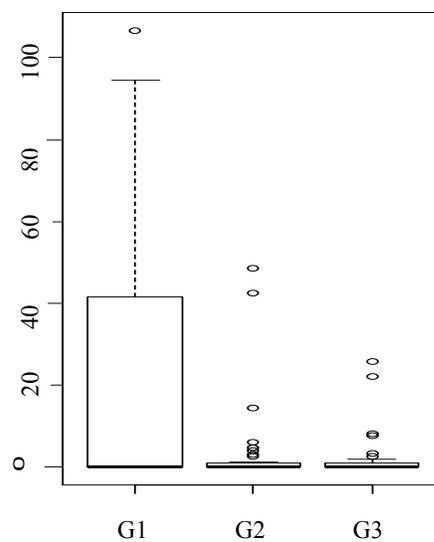
Gráfico 3 – Concentrações plasmáticas medianas de IL-10 nos três grupos de mulheres estudadas acompanhadas em um Serviço de Assistência Especializada em Recife.



Fonte: A autora.

Legenda: G1: grupo 1, composto por gestantes com HIV (medida antes dos ARVs); G2: grupo 2, composto por mulheres com HIV, não-gestantes; G3: grupo 3, composto de gestantes não-infectadas pelo HIV.

Gráfico 4 – Concentrações plasmáticas medianas de IFN- γ nos três grupos de mulheres estudadas acompanhadas em um Serviço de Assistência Especializada em Recife.



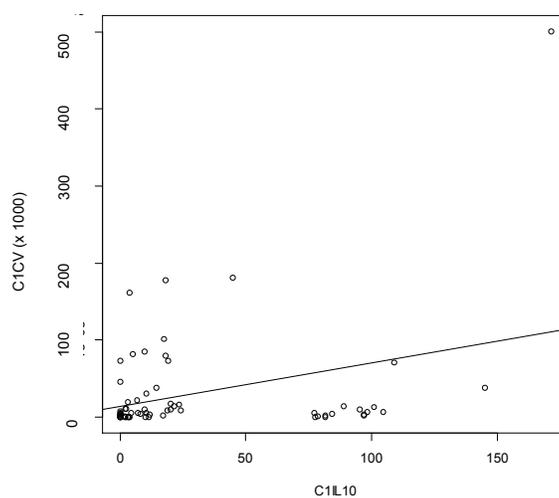
Fonte: A autora.

Legenda: G1: grupo 1, composto por gestantes com HIV (medida antes dos ARVs); G2: grupo 2, composto por mulheres com HIV, não-gestantes; G3: grupo 3, composto por gestantes não-infectadas pelo HIV.

6.2.4 Correlações entre IL-10 e IFN- γ com os níveis de linfócitos T CD4⁺ e carga viral nos grupos de mulheres com HIV

Ao se verificar se havia correlação entre os níveis de linfócitos T CD4⁺ e os níveis plasmáticos de IL-10, entre as mulheres com HIV estudadas (G1 e G2), verificou-se não haver correlação significativa entre essas duas variáveis, utilizando a correlação de Pearson ($p = 0,6647$ e $r = 0,05392$, IC = - 0,1887 a 0,2903). Todavia, correlacionando a IL-10 com a carga viral nesse grupo de mulheres, foi evidenciada uma correlação significativa e fracamente positiva (**$p = 0,009036$** ; $r = 0,3263$; IC = 0,085 a 0,5311) conforme demonstrado no Gráfico 5. Após o uso dos ARVs, fato este que ocorreu apenas no G1, evidenciou-se não haver correlação estatisticamente significativa entre os níveis de linfócitos T CD4⁺ e os níveis plasmáticos de IL-10, ($p = 0,1539$; $r = - 0,2938$; IC = -0,6173 a 0,11456) e da mesma forma, no mesmo momento (após uso de ARVs) no G1, esta correlação da IL-10 com CV não foi estatisticamente significativa ($p = 0,063$; $r = -0,0226$; IC = - 0,0226 a 0,6819).

Gráfico 5 - Correlação entre os valores de IL-10 plasmáticos e carga viral nos grupo de mulheres com HIV gestantes e não gestantes estudadas acompanhadas em um Serviço de Assistência Especializada em Recife.



$$p = 0,009036; r = 0,3263$$

Fonte: A autora.

Legenda: C1CV: Carga Viral colhida no primeiro momento (antes dos antirretrovirais); C1 IL10: níveis de IL-10 colhidos no primeiro momento (antes dos antirretrovirais).

Quanto ao IFN- γ , não foi evidenciada uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis plasmáticos desta citocina e os níveis de linfócitos T CD4⁺ entre as mulheres com HIV, G1 e G2 ($p = 0,6017$; $r = -0,0649$; IC = - 0,3004 a 0,17807). Da mesma forma, após o uso dos ARVs no G1, também não houve correlação significativa entre os níveis de IFN- γ e de linfócitos T CD4⁺ ($p = 0,4946$ $r = -0,1432$; IC = - 0,5095 a 0,2670). Correlacionando-se os níveis de IFN- γ com a carga viral, demonstrou-se também não haver correlação estatisticamente significativa desta citocina com a viremia ($p = 0,06184$ $r = 0,2366$; IC = - 0,0117 a 0,45759) antes dos ARVs no G1 e G2 e nem após o uso dessas medicações no G1 ($p = 0,7443$ $r = -0,0702$; IC = - 0,46059 a 0,34286).

6.2.5 Correlação entre os níveis de IL-10 e IFN- γ e as condições sociais das mulheres estudadas

Para verificar as condições sociais das mulheres e correlacionar tais condições com os níveis das citocinas estudadas (IL-10 e IFN- γ), foi construído um indicador composto de condições sociais o qual foi correlacionado com os níveis das referidas citocinas encontradas. Este indicador foi construído a partir de 4 variáveis sócio-demográficas, conforme descrito no item procedimentos metodológicos deste trabalho. As variáveis consideradas foram: escolaridade, renda *per capita*, tipo de moradia e saneamento básico. Após definidas as condições satisfatórias de cada variável acima mencionada, foi atribuído um escore de zero a um para cada variável e ao final o indicador representado pelo Indicador de Condição Social (ICS) foi obtido pela soma do escore de cada uma das quatro variáveis. As mulheres que obtiveram escore maior ou igual a 3 foram consideradas como tendo um ICS favorável, enquanto aquelas abaixo deste valor, ou seja, com escore de 2 ou menos, foram consideradas como tendo ICS desfavorável. Desta forma, obteve-se o ICS como uma variável qualitativa (favorável ou satisfatório/desfavorável ou insatisfatório) que foi correlacionada com os valores de contagem de linfócitos TCD4⁺, CV, IL-10 e INF- γ para verificar se a condição social das mulheres influenciava nos perfil imunológico, virológico e nas citocinas.

Foram encontrados no G1 (gestantes com HIV), um percentual de 72,7% (24/33) com ICS desfavorável e apenas 27,2% (9/33) com ICS favorável. No G2 (mulheres com HIV não-gestantes), a situação se repetiu, com um percentual de 75% (30/40) com ICS desfavorável contra 25% (10/40) com condições favoráveis. E no G3 (gestantes sem HIV), a situação foi um pouco melhor, com proporção de 57,1% (20/35) com ICS favorável e 42,9% (15/35) com ICS desfavorável.

Avaliando-se todo o grupo de mulheres estudadas (G1+G2+G3), encontrou-se entre aquelas com ICS favorável uma concentração média de IL-10 de 29,02 pg/ml e entre aquelas com ICS desfavorável, uma concentração média de IL-10 de 36,12 pg/ml. Portanto, havia uma tendência a níveis mais altos de IL-10 no grupo com condições desfavoráveis. Entretanto, as correlações entre os valores de IL-10 no G1, G2 e G3 e o ICS pelo teste de Spearman não foram significativas, encontrando-se valores de $p = 0,6078$, $p = 0,8236$ e $p = 0,935$, respectivamente. Vale ressaltar que para o G1 que tinha dosagens de citocinas em dois momentos (antes e após o uso de ARVs) foram consideradas as dosagens antes da referida intervenção.

Fazendo-se essa mesma análise em relação à presença da gestação, ao se verificar entre as gestantes (G1+G3) com e sem infecção pelo HIV, os níveis de IL-10, observou-se que, entre aquelas com ICS favorável, a média de IL-10 foi de 24,38 pg/ml e entre aquelas com ICS desfavorável, a média de IL-10 foi 19,29 pg/ml. Entre as não-gestantes (G2), o grupo com ICS favorável obteve uma média de concentração de IL-10 de 46,8 pg/ml e o grupo com ICS desfavorável, uma média de 58,8 pg/ml. Ou seja, o oposto do que ocorreu com as gestantes, nesse caso ocorreu uma predominância dos níveis mais elevados de IL-10 entre o grupo socialmente desfavorável.

Ao se realizar a correlação dos valores de ICS com as demais variáveis, através do teste de Spearman não foi evidenciado nenhuma correlação estatisticamente significativa.

Correlacionando as contagens de linfócitos TCD4⁺ no primeiro momento do G1 e G2 com o ICS, pela correlação de Spearman não houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,4183$). Da mesma forma, ao correlacionar a CV no primeiro momento do G1 e G2 com o ICS, pela correlação de Spearman não houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,6465$).

Ao se verificar a correlação dos níveis plasmáticos do IFN- γ no primeiro momento de todas as participantes do estudo (G1, G2 e G3) com o ICS também não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis (ICS e IFN), com um $p = 0,4546$. Semelhantemente, a correlação entre os níveis plasmáticos da IL-10 no primeiro momento de todas as participantes do estudo (G1, G2 e G3) com o ICS também não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis (ICS e IL-10), com um $p = 0,53$.

Quanto aos valores de INF- γ , ao serem correlacionados com o ICS pelo teste de Spearman, também não houve significância em nenhum dos grupos. Foram encontrados no G1, um valor de $p=0,2775$; no G2, um $p= 0,5074$ e no G3, $p=0,759$.

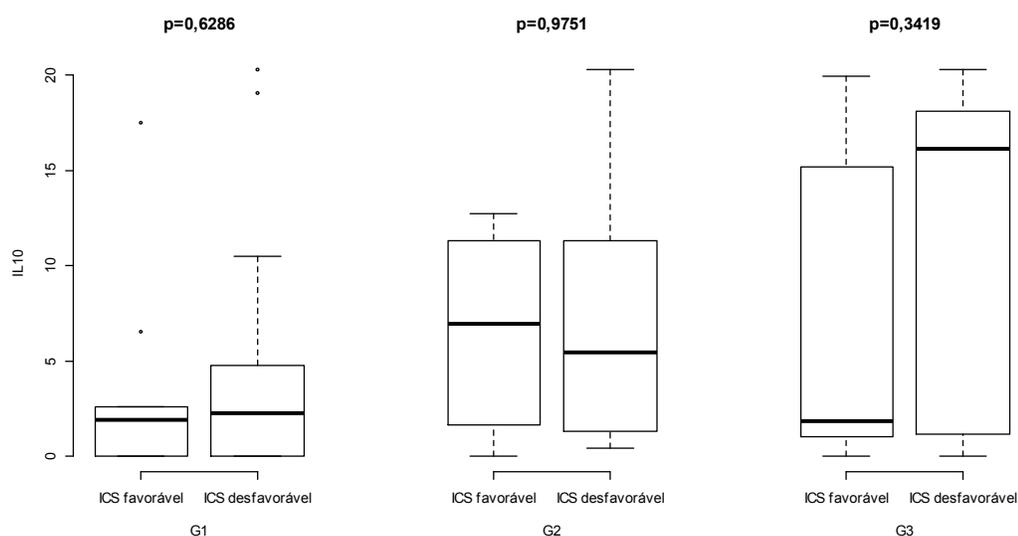
Tabela 5 - Indicador de Condição Social (ICS) em cada grupo de mulheres estudadas, acompanhadas em um Serviço de Atendimento Especializado. Recife, 2011.

ICS	G1		G2		G3		Total	
	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)
Desfavorável	24	72,7	30	75,0	15	42,9	69	63,9
Favorável	9	27,2	10	25,0	20	57,1	39	36,1
Total	33	100,0	40	100,0	35	100,0	108	100,0

Fonte: A autora.

Legenda: ICS: Indicador de Condição Social; N: tamanho da amostra, em valor absoluto; %: valor percentual da amostra; G1= grupo 1, composto por gestantes com HIV; G2 =grupo 2, composto por mulheres com HIV não-gestantes; G3 = grupo3, composto por gestantes sem infecção pelo HIV.

Gráfico 6 – Correlação entre os níveis medianos da IL-10 e o Indicador de Condição Social (ICS) nos grupos de mulheres estudadas.



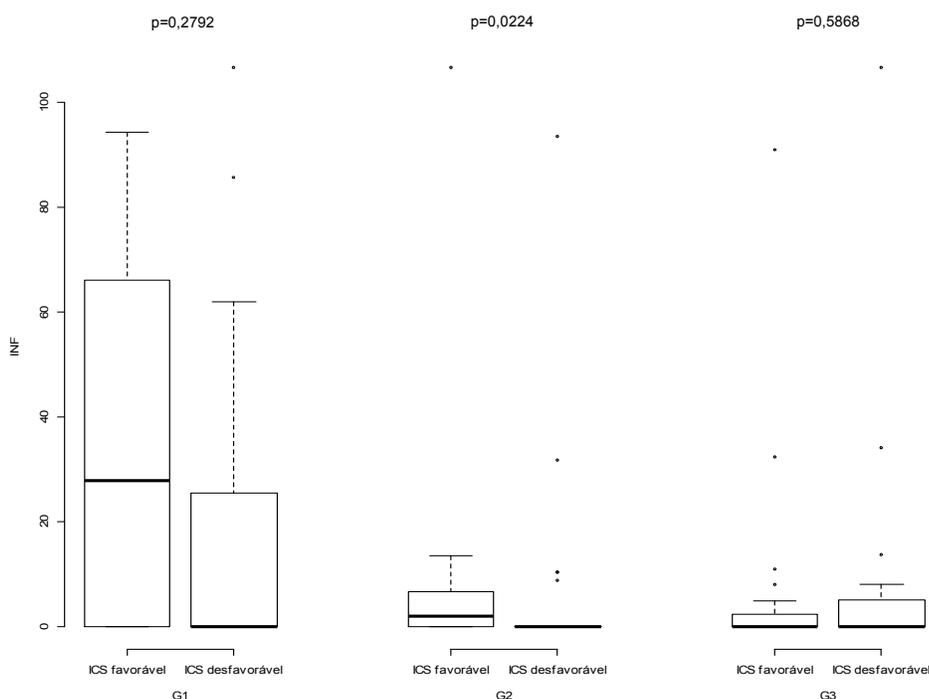
Fonte: A autora.

Legenda: ICS favorável: Indicador de Condição Social favorável; ICS desfavorável: Indicador de Condição Social desfavorável; G1= grupo 1, composto por gestantes com HIV; G2 =grupo 2, composto por mulheres com HIV não-gestantes; G3 = grupo3, composto por gestantes sem infecção pelo HIV; IL-10: Interleucina-10. (p valor obtido pelo teste Mann Whitney).

Ao se comparar dentro de cada grupo estudado as medianas de IL-10 entre as mulheres com ICS favorável e desfavorável, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nem no G1 ($p=0,6286$), nem no G2 ($p=0,9751$), nem no G3 ($p=0,3419$), conforme verificado no Gráfico 6.

Quanto ao IFN- γ , também avaliando-se as medianas desta citocina de acordo com o ICS, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nem no G1 ($p = 0,2792$), nem no G3 ($p = 0,5868$). Porém, entre as mulheres do G2, esta diferença foi significativa ($p = 0,0224$)- (Gráfico-7).

Gráfico7- Correlação entre os níveis medianos do IFN- γ e o Indicador de Condição Social (ICS) nos grupos de mulheres estudadas.



Fonte: A autora.

Legenda: ICS favorável: Indicador de Condição Social favorável; ICS desfavorável: Indicador de Condição Social desfavorável; G1= grupo 1, composto por gestantes com HIV; G2 =grupo 2, composto por mulheres com HIV não-gestantes; G3 = grupo3, composto por gestantes sem infecção pelo HIV (p valor obtido pelo teste Mann Whitney)

No G1, ao se observar os níveis de IL-10 de acordo com a condição social, foram avaliadas as médias e medianas de IL-10 antes e após o uso dos ARVs no subgrupo do G1 que tinham ICS favorável e desfavorável. Ao comparar os valores da IL-10 antes e após os ARVs, verificou-se que no grupo com ICS favorável este aumento foi menor, saindo de 3,38 pg/ml de média, chegando a 5pg/ml, portanto uma subida de 1,62pg/ml correspondente a um aumento de 47,9% na média e 108,3% o equivalente a um aumento de 2,08pg/ml na mediana. Porém, a diferença entre os níveis de IL-10 antes e após os ARVs entre as mulheres com ICS favorável não foi estatisticamente significativa ($p = 0,363$). Já no grupo com ICS desfavorável

houve um aumento ainda maior nos níveis médios de IL-10 de 69,5% o equivalente a um aumento de 2,87pg/ml e de 124,2% ou 2,77 pg/ml nas medianas. No entanto, esta diferença entre os dois momento (antes e após o uso de ARV) também não foi estatisticamente significativa ($p = 0,1652$). Portanto, houve uma tendência ao aumento da IL-10 após os ARVs tanto entre as mulheres com ICS favorável como desfavorável, que foi mais expressivo entre as pacientes do G1 como ICS desfavorável. Ao se comparar as medianas antes do início dos ARVs entre os dois grupos, ou seja, com ICS favorável e desfavorável, a diferença também não foi significativa ($p = 0,6286$). No segundo momento, após o início dos ARVs, da mesma forma, as medianas de IL-10 entre as mulheres do G1 dos dois subgrupos, ou seja, com ICS favorável e desfavorável, a diferença também não foi estatisticamente significativa ($p = 0,7574$).

Quanto ao IFN- γ , ao se comparar no G1 o grupo de mulheres com ICS favorável e desfavorável, antes e após os ARVs, verificou-se uma redução nos níveis médios desta citocina após os ARVs no grupo com ICS favorável e um aumento desta citocina após os ARV no grupo com ICS desfavorável. Observando-se no grupo com ICS favorável, comparando-se as médias de IFN- γ , antes e após os ARVs, houve uma tendência de queda, com valores médios partindo de 35pg/ml chegando a 5,73pg/ml, o que representou uma redução de 83,63% ou uma diminuição em 29,27pg/ml da média e nas medianas, houve uma queda de 28pg/ml para 0pg/ml. No entanto, ao comparar as medianas, já que havia muitos valores discrepantes, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,8774$). Em contrapartida, no grupo que tinha ICS insatisfatório, ocorreu o oposto, com as médias aumentando em 44pg/ml após os ARVs, o que representou um aumento de 244,4% nas médias, mas esta diferença também não foi significativa ($p = 0,3644$). Quanto às medianas de IFN- γ , não foi observada alterações nas medianas mantendo-se zero antes e após os ARVs entre as mulheres com ICS desfavorável, sem diferença significativa entre estes valores ($p = 0,7349$). Esses achados podem ser visualizados na tabela 6.

Tabela 6 - Níveis de IL-10 e IFN- γ antes e após o uso de ARVs segundo condições sociais de acordo com o Indicador de Condição Social (ICS), no grupo de gestantes com infecção pelo HIV (G1) atendidas em um Serviço de Atendimento Especializado. Recife, 2011.

	IL10 antes ARVs		IL10 após ARVs		IFN- γ antes ARVs		IFN- γ após ARVs	
	Média*	Mediana*	Média*	Mediana*	Média*	Mediana*	Média*	Mediana*
ICS Favorável	3,38	1,92	5	4	35	28	5,73	0
ICS Desfavorável	4,13	2,23	7	5	18	0	62	0
					-	-	-	-

* Valores em pg/ml .Todos os valores de $p > 0,05$.

Fonte: A autora.

Legenda: ARVs: antirretrovirais; IL-10: Interleucina-10; IFN- γ : Interferon-gama; ICS favorável: Indicador de Condição Social favorável; ICS desfavorável: Indicador de Condição Social desfavorável; G1= grupo 1, composto por gestantes com HIV.

6.3 Impacto do uso dos ARVs sobre os níveis de IL-10 e IFN- γ no grupo de gestantes com HIV (G1)

Em relação aos efeitos dos ARVs sobre os níveis das citocinas avaliadas, após o uso dos ARVs no G1 (G1-M2), houve um incremento dos níveis de IL-10, evidenciado nas médias e medianas, alterando de 3,93 pg/ml na média no primeiro momento (M1), para níveis de 6,48 pg/ml no segundo momento (M2) e de 1,95 pg/ml no M1 de mediana, para 4,37 pg/ml no M2. Portanto, houve um aumento de cerca de 2 vezes tanto na média quanto na mediana, tendo sido estatisticamente significativa esta diferença entre as medianas nos dois momentos avaliados ($p = 0,01577$).

Quanto aos níveis de INF- γ , observou-se um aumento apenas dos níveis médios de INF- γ que antes do uso dos ARVs (G1-M1) eram de 22,77 pg/ml e chegaram a 46,68 pg/ml após o uso dos ARVs (G1-M2), portanto um aumento de 23,91 na média. A mediana, por sua vez, permaneceu zero nos dois momentos, sem sofrer variação. Esta diferença entre as medianas não foi estatisticamente significativa nos dois momentos avaliados ($p = 0,185$).

6.3.1 Níveis de IL-10 antes e após o uso de antirretrovirais em relação às contagens de linfócitos T CD4⁺ e Carga Viral no grupo de gestantes com infecção pelo HIV (G1)

As gestantes foram separadas em grupos de acordo com os níveis de linfócitos T CD4⁺, conforme descrito no item de procedimentos metodológicos, obtendo-se grupos segundo a situação imunológica (CD4 < 350 ou ≥ 350 células/mm³) e segundo a viremia (CV ≥ 1000 ou < 1000 cópias/ml), que equivale a ter maior ou menor risco de transmissão vertical. Esta categorização pode ser observada na Tabela 7.

Foram analisados os níveis da IL-10, segundo a situação imunológica e virológica nos dois momentos: antes e após o uso de ARVs. Foi possível observar que antes do início dos ARVs, segundo as condições imunológicas, no grupo com níveis mais baixo de linfócitos T CD4⁺ (CD4 < 350 células/mm³), houve uma predominância de níveis médios e medianos maiores da IL-10, que foram respectivamente 5,7 pg/ml e 2,23 pg/ml. No grupo com melhor situação imunológica, ou seja, com maiores contagens de linfócitos T CD4⁺ (CD4 ≥ 350 células/mm³), as médias e medianas de IL-10 foram menores, com valores de 3,19 pg/ml e 1,62 pg/ml, respectivamente. Porém, não houve diferença estatística significativa através do teste de Wilcoxon, (p = 0,3142; Tabela 7). Após o início dos ARV, observou-se que no grupo com baixo nível de imunidade, (CD4 < 350 células/mm³), havia uma tendência a níveis médios e medianos maiores da IL-10, que foram respectivamente 11,16 pg/ml e 12,02 pg/ml. No grupo com melhor situação imunológica, (CD4⁺ ≥ 350 células/mm³), as médias e medianas de IL-10 foram menores, com valores de 6,6 pg/ml e 4,98 pg/ml, respectivamente. No entanto, tais diferenças também não foram estatisticamente significantes (p = 0,2056; Tabela 7).

Tabela 7 - Níveis de IL-10 antes e após o uso de antirretrovirais de acordo com a condição imunológica e virológica nas gestantes com HIV (G1), acompanhadas em um Serviço de Atendimento Especializado em Recife, 2011.

Variáveis	Níveis de IL-10 antes dos ARVs						
	N	Mín-Máx	Média	Mediana	Desvio Padrão	Erro Padrão	Valor-p
Linfócitos T-CD4+							
<350 cé/mm ³	11	0 - 20,28	5,7	2,23	7,15	2,16	0,3142 ^b
≥350 cé/mm ³	21	0 - 19,06	3,19	1,62	4,84	1,06	
Total	32^a						
Carga Viral do HIV							
≥1.000 cópias/ml	21	0 - 20,28	5,22	2,56	6,7	1,46	0,2442 ^b
<1.000 cópias/ml	8	0 - 3,76	1,46	1,12	1,65	0,58	
Total	29^a						
Variáveis	Níveis de IL-10 após os ARVs						
	N	Mín-Máx	Média	Mediana	Desvio Padrão	Erro Padrão	Valor-p
Linfócitos T-CD4+							
<350 cé/mm ³	5	0 - 21,50	11,16	12,02	7,98	3,57	0,2056 ^b
≥350 cé/mm ³	20	0 - 20,59	6,6	4,98	6,19	1,38	
Total	25^a						
Carga Viral do HIV							
≥1.000 cópias/ml	8	0 - 20,59	11,67	11,73	6,61	2,34	0,046^b
<1.000 cópias/ml	16	0 - 21,50	6,04	4,22	5,79	1,45	
Total	24^a						

Fonte: A autora

Legenda:

a) A redução do tamanho da amostra ocorreu devido à falta de informações disponíveis quanto aos resultados dos exames de contagem de linfócitos TCD4 e carga viral;

b) Obtido pelo teste de Wilcoxon

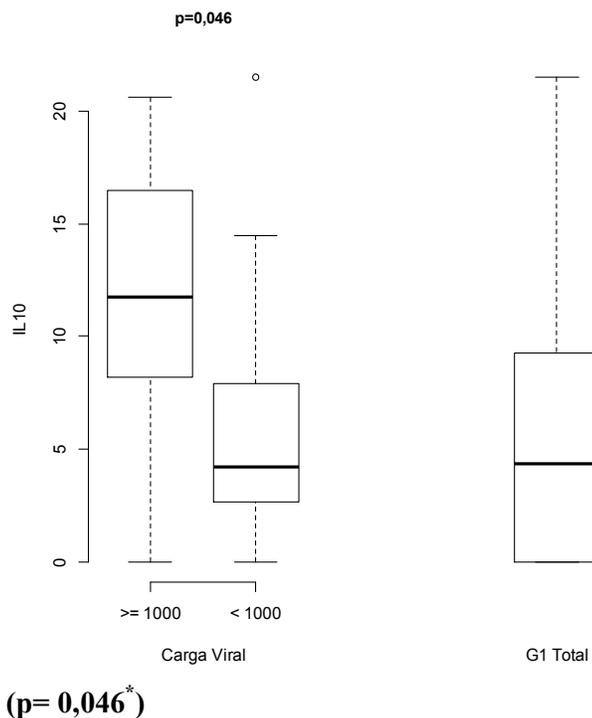
N: tamanho absoluto da amostra; Mín: valor mínimo; Máx: valor máximo; ARVs: antirretrovirais; IL-10: interleucina-10.

Observaram-se ainda os níveis de IL-10 das gestantes do G1, segundo a condição virológica, antes e após o uso dos ARV. Verificou-se que segundo as condições virológicas, antes do início dos ARV, as gestantes com maior viremia (≥ 1.000 cópias/ml), apresentavam níveis médios e medianos de IL-10, respectivamente de 5,22 pg/ml e 2,56 pg/ml. E que estes níveis foram maiores do que os níveis naquelas que tinham menor viremia (< 1.000 cópias/ml), as quais tinham média de IL-10 de 1,46 pg/ml e 1,12 pg/ml. Porém, não houve diferença estatística significativa ($p = 0,2442$, Tabela 7).

No segundo momento, ou seja, após o uso dos ARVs, quanto à condição virológica, no grupo com maior viremia (≥ 1.000 cópias/ml) a IL-10 teve média e mediana de 11,67 pg/ml e 11,73 pg/ml, respectivamente. Verificou-se, então que houve um aumento no grupo de

gestantes com carga viral alta (≥ 1.000 cópias/ml), da IL10 de 124% e 358% na média e mediana, respectivamente. No grupo de menor viremia (< 1.000 cópias/ml), após o uso dos ARVs, a média de IL-10 foi 6,04 pg/ml e a mediana foi de 4,22 pg/ml. Observou-se um aumento de IL-10 após o uso dos ARVs de 314% na média e 277% na mediana. Neste caso, após comparação foi observado uma diferença estatisticamente significativa no M2 (**p = 0,046**; Tabela 7 e gráfico 8).

Gráfico 8 - Níveis medianos de IL10 correlacionados à Carga Viral no momento após o uso de antirretrovirais nas gestantes com HIV (G1) acompanhadas em um Serviço de Assistência Especializado em Recife, 2011.



Fonte: A autora

Legenda: G1 total: representação de todo o grupo 1, composto por gestantes com HIV. ≥ 1000 : subgrupo de mulheres com dosagens de carga viral plasmática maiores ou igual a mil cópias/ml; <1000 : subgrupo de mulheres com valores de carga viral menores que mil cópias/ml.

6.3.2 Níveis de IFN- γ antes e após o uso de antirretrovirais em relação às contagens de linfócitos T CD4+ e Carga Viral no grupo de gestantes com infecção pelo HIV (G1)

Para uma melhor avaliação dos níveis de IFN- γ , da mesma forma que foi realizado com a IL-10, conforme descrito no item anterior, as gestantes com HIV (G1) estudadas foram categorizadas em grupos de acordo com sua situação imunológica e virológica. Os parâmetros utilizados para tal categorização seguiram as mesmas que para IL-10: tendo-se um grupo de imunidade considerada satisfatória ($CD4 \geq 350$ células/mm³) e outro de pior condição imunológica ($CD4 < 350$ células/mm³); e considerando condição virológica melhor (< 1.000 cópias/ml) e pior (≥ 1.000 cópias/ml).

Segundo a condição imunológica, encontrou-se, antes do uso dos ARVs, no grupo de pior condição imunológica, ou seja, com contagem de $CD4 < 350$ células/mm³, níveis médios de IFN- γ de 30,32 pg/ml e mediana de zero. No grupo de gestantes de melhor condição imunológica, ou seja, aquelas com $CD4 \geq 350$ células/mm³, antes do uso dos ARVs possuíam média de IFN- γ de 19,89 pg/ml e mediana de zero. Portanto, percebe-se que houve uma tendência a maiores níveis médios de IFN- γ entre as gestantes com pior condição imunológica. Porém esta diferença não foi confirmada estatisticamente, obtendo-se pelo teste de Wilcoxon, um p-valor de **0,7632**. Estes achados podem ser verificados na Tabela 8.

No segundo momento, ou seja, após o uso dos ARVs, o grupo com pior condição imunológica ($CD4 < 350$ células/mm³⁺), tinha níveis médios de IFN- γ de 41pg/ml e mediana de zero. No grupo de gestantes de melhor condição imunológica ($CD4 \geq 350$ células/mm³), por sua vez, após o uso dos ARVs possuíam média de IFN- γ de 10,46 pg/ml e mediana de zero. Desta forma, repetindo-se o que foi encontrado antes do uso dos ARVs, as gestantes com piores condições imunológicas apresentam uma tendência a níveis médios mais altos de IFN- γ . Entretanto, mais uma vez, não houve confirmação dessa tendência pelos testes estatísticos. Ao se realizar o teste de *Wilcoxon*, foi encontrado um valor de p igual a 0,5651, conforme demonstrado na Tabela 8.

Quanto à condição virológica, antes do uso dos ARVs, foram encontrados no grupo de gestantes com níveis mais altos de CV (≥ 1.000 cópias/ml) uma média de IFN- γ de 30pg/ml e uma mediana de 5,57pg/ml. No grupo com CV controlada (< 1.000 cópias/ml), os níveis médios do IFN- γ foram de 11,66pg/ml e medianos de zero antes do uso dos ARVs. Portanto, havia uma tendência a níveis mais baixos de IFN- γ no grupo com melhor controle de CV antes do início dos ARVs. No entanto, esta tendência não se confirmou ao se realizar o teste

de Wilcoxon, encontrando-se um $p = 0,3179$, que indicou não haver diferença estatisticamente significativa entre as duas situações (Tabela 8).

Após o início dos ARVs, quanto à situação virológica, gestantes com níveis mais altos de CV (≥ 1.000 cópias/ml) apresentaram uma média de INF- γ de 10,47pg/ml e uma mediana de 0,26pg/ml. Por sua vez, o grupo com CV controlada (< 1.000 cópias/ml), apresentou níveis médios do INF- γ de 20,65pg/ml e medianos de zero. Portanto, houve uma tendência a níveis médios mais altos de INF- γ no grupo com melhor controle de CV após o início dos ARVs, que não se repetiu em relação à mediana. Da mesma forma, ao realizar-se o teste estatístico de Wilcoxon, o p-valor encontrado foi de **0,8643**, indicando também não haver diferenças estatisticamente significativa entre as duas situações. Todos esses achados podem ser observados na Tabela 8.

Tabela 8 - Níveis de INF- γ antes e após o uso de antirretrovirais segundo as condições imunológicas e virológicas no grupo de gestantes com HIV (G1) acompanhadas em um Serviço de Atendimento Especializado, 2011.

Variáveis	Níveis de INF γ antes do uso de ARVs						
	N	Mín-Máx	Média	Mediana	Desvio Padrão	Erro Padrão	Valor-p
Linfócitos T-CD4+							
<350 cel/mm ³	11	0 - 106,7	30,32	0	41,56	12,53	0,7632 ^b
≥ 350 cel/mm ³	21	0 - 85,7	19,89	0	28,92	6,31	
Total	33^a						
Carga Viral do HIV							
≥ 1.000 cópias/ml	21	0 - 106,7	30	5,57	36,79	8,03	0,3179 ^b
< 1.000 cópias/ml	8	0 - 73,5	11,66	0	25,57	9,04	
Total	29^a						
Variáveis	Níveis de INF γ após uso de ARVs						
	N	Mín-Máx	Média	Mediana	Desvio Padrão	Erro Padrão	Valor-p
Linfócitos T-CD4+							
<350 cel/mm ³	5	0 - 205,01	41	0	91,68	41	0,5651 ^b
≥ 350 cel/mm ³	20	0 - 49,65	10,46	0	16,54	3,7	
Total	25^a						
Carga Viral do HIV							
≥ 1.000 cópias/ml	8	0 - 38,09	10,47	0,26	16,53	5,84	0,8643 ^b
< 1.000 cópias/ml	16	0 - 205,01	20,65	0	51,51	12,88	
Total	24^a						

Fonte: A autora

Legenda: N: tamanho absoluto da amostra; Mín: valor mínimo; Máx: valor máximo; ARVs: antirretrovirais; IL-10: interleucina-10.

- A redução do tamanho da amostra ocorreu devido à falta de informações disponíveis quanto aos resultados dos exames de contagem de linfócitos TCD4 e carga viral;
- Obtido pelo teste de Wilcoxon.

7 DISCUSSÃO

7.1 Revisão Sistemática

A discussão relacionada aos achados da revisão sistemática, correspondente à primeira etapa deste estudo, encontra-se no Apêndice A.

7.2 Perfis das Mulheres Estudadas

7.2.1 Sócio-epidemiológico

Ao se verificar a faixa etária das mulheres com infecção pelo HIV incluídas neste estudo, foi encontrado no G1 (gestantes com HIV), idades entre 18 a 40 anos, com média de 26 anos e no G2 (mulheres com HIV não gestantes) foram encontradas pacientes com idade entre 20 a 47 anos, com média de 30 anos, um pouco maior do que no primeiro grupo. Ao se comparar estes achados com o que está descrito no Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil, percebe-se que uma maior proporção de gestantes infectadas pelo HIV (51,4%), estão concentradas na faixa etária de 20 a 29 anos (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - AIDS E DST, 2011.), faixa esta um pouco mais baixa do que a encontrada no presente estudo. Entretanto, os achados deste estudo foram corroborados com os de um estudo realizado na região Sul do Brasil, analisando o perfil de gestantes com HIV, que encontrou uma faixa etária entre 15 a 42 anos, com média semelhante, de 25,6 anos (KONOPKA et al., 2010). Outro estudo anteriormente realizado em Salvador-Bahia, por Nunes et al. (2004), encontrou uma média de idade mais alta entre um grupo de gestantes com HIV estudadas, chegando a 32 anos (NUNES et al., 2004). Já em Vitória-ES, um outro estudo verificando o perfil de gestantes HIV-positivas, diagnosticadas de 2000 a 2006, residentes na referida localidade, encontraram uma faixa etária entre 13 a 43 anos, com média de 24,3 anos (VIEIRA et al., 2011), mais baixa que a deste estudo. Demonstra-se, assim, que as faixas etárias das gestantes infectadas pelo HIV parecem variar um pouco de acordo com a região e a população estudada. Contudo, vale ressaltar que por questões éticas e visando garantir uma maior maturidade do sistema imunológico, optou-se por incluir neste presente estudo participantes de idade maior ou igual a 18 anos, tendo sido este um critério de inclusão. Com isso, talvez tenha ocorrido uma tendência a maiores médias de idade das participantes.

Em relação à escolaridade, esta foi classificada como baixa e isso foi um fator expressivo encontrado em todos os grupos de mulheres estudadas. O grupo de pior escolaridade encontrado foi no G2 (mulheres com HIV não-gestantes) com quase 70% (28/40) das participantes com ensino fundamental completo ou incompleto, seguido pelo G1 (gestantes com HIV) com 42,5% (14/33) com este mesmo grau de instrução. As participantes do G3 (gestantes sem HIV) tinham um grau de instrução um pouco melhor, com 62,9% (22/35) com ensino médio completo ou incompleto, tendo sido o único grupo onde havia apenas o equivalente a 14,3% (5/35) do total deste grupo, com nível superior mesmo que incompleto. Estes resultados do G1 estão dentro do esperado, comparando-se com os dados do Boletim Epidemiológico Brasileiro, que descreve que a maior proporção de gestantes com HIV está concentrada em baixos níveis de escolaridade. Neste documento, está descrito que dentre a população de gestantes infectadas pelo HIV, 26,9% tem ensino fundamental incompleto e 12,8% tem ensino médio completo (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - AIDS E DST, 2011.). Estes dados são pactuados também por outros estudos, como o de Konopka et al. (2010) que analisando o perfil de gestantes com HIV em um serviço na região Sul do país, encontraram um total de 65% com menos de 8 anos de escolaridade. Semelhantemente, Vieira et al. (2011), em estudo realizado na região Sudeste do Brasil, analisando as gestantes com HIV notificadas durante 6 anos nesta localidade, encontraram um total de 56,9% destas com menos de 7 anos de escolaridade, chamando a atenção para o fato de que dentre estas, 9,3% eram não-alfabetizadas. Ratificando esses achados, Romanelli et al. (2006), ao caracterizar gestantes com HIV de um serviço em Belo Horizonte, encontraram 64,4% com ensino fundamental incompleto e 25,6% com ensino médio incompleto. Friedman et al. (2011) foram mais além e ao avaliarem os preditores de ocorrência da primeira gestação entre mulheres com infecção pelo HIV, demonstraram que o nível de escolaridade tem uma relação inversa com o risco de engravidar. Estes autores afirmaram que entre mulheres infectadas pelo HIV, aquelas com 9 ou mais anos de estudos concluídos tem risco 57% mais baixo de engravidar do que aquelas com até 3 anos de instrução (FRIEDMAN et al., 2011).

A escolaridade tem sido considerada como indicador de condição social e determinante de saúde. Diante disso, Fonseca et al. (2000) sugeriram que seria preferível examinar vários indicadores simultaneamente ao invés de apenas um. Eles apontam o nível educacional como um dos melhores indicadores, por ser de fácil aferição e também de estar diretamente relacionado às condições de renda e habitação. Quanto à renda, Fonseca et al. (2003) destacaram o alto crescimento do número de AIDS em mulheres, notificados até 2001, evidenciando-se mais elevado entre aquelas com menor *status* sócio-econômico.

Entre as participantes deste estudo, paralelamente a uma baixa escolaridade, havia também uma baixa renda familiar entre as participantes dos grupos, que foi mais evidente no G1 e G2. No G1, 72,7% (24/33) viviam com até 2 salários-mínimos de renda familiar, equivalente a R\$ 545 (quinhentos e quarenta e cinco reais) na época da coleta dos dados do estudo e este percentual entre o G2 foi ainda maior, chegando a 75% (30/40). No G3, como se era de esperar, já que havia uma escolaridade um pouco melhor, a renda familiar também expressou um padrão um pouco melhor em relação aos outros grupos, com 48,6% (17/35) das participantes deste grupo vivendo com até 2 salários-mínimos e 42,9% (15/35) deste grupo com renda familiar de 3 a 4 salários-mínimos.

A “pauperização” da epidemia de AIDS tem sido apontada por diversos estudos como uma tendência da epidemia que emergiu ao longo dos últimos anos juntamente com a “feminilização”. Para Parker e Camargo Jr (2000), contextualizá-las em relação aos padrões sociológicos e antropológicos mais amplos poderia permitir definir intervenções capazes de responder às vulnerabilidades específicas da população acometida pela doença (PARKER; CAMARGO Jr, 2000). Entre as muitas vulnerabilidades que se pode observar no gênero feminino, a epidemia de AIDS traz à tona questões de gênero bastante antigas e aponta para uma reflexão sobre as relações entre homens e mulheres, na medida em que a epidemia reforça as desigualdades. Apesar do papel das mulheres ter mudado ao longo do tempo e das conquistas realizadas pelas mulheres do ponto de vista social, a situação de igualdade no mercado de trabalho ainda não foi plenamente conquistada. Esta reflexão pode ser retomada ao se observar, no presente estudo, o grande percentual de mulheres que não exerciam atividade remunerada tendo este percentual sido mais evidente no G1(72,7%) e G3 (68,6%). Portanto, apontando-se uma maior vulnerabilidade social e desigualdade de poder entre esses dois grupos de mulheres estudadas, o que possivelmente, interfere na negociação do uso do preservativo e também no aumento do risco da infecção pelo HIV. Chamou a atenção o fato de se ter um menor percentual de mulheres sem ocupação no G2 (45%), sendo este grupo o que possuía um maior percentual de mulheres exercendo atividade remunerada 55% (22/40). Para Santos et al. (2009) não se pode pensar em ações de prevenção sem considerar as relações de gênero enquanto relações de poder. Neste sentido, Fonseca et al. (2003) afirmaram que a ocupação constitui uma medida do *status* na sociedade, suas habilidades e que se traduz em ganhos financeiros individuais. Esses autores ao analisarem a evolução temporal nas taxas de incidência de AIDS por categoria ocupacional, comparando homens e mulheres, encontraram uma participação bem menor das mulheres no mercado de trabalho em

relação aos homens e demonstraram que as mulheres “não-ocupadas” tinham taxas de incidência e a velocidade de crescimento anuais mais elevadas (FONSECA et al., 2003).

7.2.2 Quanto ao tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, fecundidade e situação sorológica dos parceiros

Quanto ao momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, as participantes do estudo que eram infectadas, tanto as gestantes (G1) ou não-gestantes (G2), em sua grande maioria, receberam este diagnóstico durante o ciclo gravídico-puerperal. No G1, 84,8% (28/33) havia obtido o diagnóstico na gestação atual ou em gestações ou parto pregressos e no G2, repete-se esse perfil com 82,5% (33/40) das participantes com diagnóstico obtido, anteriormente, em momentos em que faziam o pré-natal ou internavam-se para ter um parto. Esse achado foi considerado dentro do esperado, já que as participantes foram recrutadas de um serviço situado dentro de uma maternidade escola, que é referência para acompanhamento de alto risco, incluindo atendimento especializado em HIV/AIDS.

A gestação e o momento do parto representam uma oportunidade de diagnosticar a infecção pelo HIV e instituir medidas de prevenção da TV do vírus. Portanto, é recomendado que sejam oferecidos os testes para detecção da infecção pelo HIV no pré-natal, no primeiro trimestre de gestação, devendo ser repetido no terceiro trimestre e no caso daquelas que chegam ao parto sem terem sido testadas ou sem ter recebido o resultado do teste, oferecer o teste rápido no momento do parto (BRASIL, 2010). Para Cardoso et al. (2007), embora as taxas de prevalência encontradas entre gestantes e parturientes sejam comumente utilizadas para representar a população de mulheres infectadas em idade fértil, convém ser cauteloso com viés de seleção nesse tipo de abordagem. Esses autores enfatizam que as demandas aos serviços de saúde podem estar frequentemente associadas a diversos fatores de risco à infecção pelo HIV e esta pode reduzir a fecundidade e assim subestimar a infecção, principalmente em mulheres acima de 30 anos. Vale ressaltar ainda que a aquisição do HIV pelas mulheres está também relacionada a questões hormonais. Evidências apontam que os níveis de estrógeno e progesterona, portanto a fase do ciclo menstrual, afetam o risco de infecção pela mulher. Gray et al. (2005) demonstraram haver um risco maior na aquisição do HIV por mulheres durante a gestação do que na fase de amamentação e este risco seria menor quando a mulher está fora do ciclo gravídico-puerperal.

Ressalta-se, em relação ao momento do início do pré-natal, que entre as participantes do estudo, houve grande percentual de gestantes tanto no G1 como no G3 que iniciaram o pré-natal precocemente. Encontraram-se, diferente do que se era de esperar, 75,8% (25/33) das

gestantes do G1 e 74,3% (26/35) das gestantes do G3 tendo iniciado este acompanhamento ainda no primeiro trimestre de gestação. Contrariamente a este achado, no Brasil, destaca-se como uma das dificuldades para o processo de detecção da infecção pelo HIV na gestação a ausência ou início tardio do pré-natal, sem tempo hábil para a devida intervenção profilática e aponta-se a região Nordeste como a de pior cobertura em relação às demais regiões do país (BRASIL, 2010). Essa situação também está reforçada em alguns estudos que afirmam haver cobertura precoce e efetiva no país em apenas 52% das localidades (SOUZA Jr. et al., 2004). Contudo, neste estudo, mais de 70% das participantes, dos dois grupos de gestantes, com e sem infecção pelo HIV (G1 e G3) iniciaram precocemente, ou seja, ainda no primeiro trimestre de gestação, o pré-natal, bem como, no G1 as medidas profiláticas da TV. Todavia, vale considerar que, diante dos critérios de inclusão do estudo, não estavam aptas a participarem aquelas que já estavam na etapa final da gestação, onde não haveria tempo hábil para as duas medidas das citocinas com intervalo de 12 semanas (ou 3 meses), como também foram excluídas aquelas que já usavam ARVs como terapia, sendo “caso-AIDS”. Sendo assim, estes resultados podem estar trazendo achados enviesados, dando a impressão de uma assistência precoce e adequada, diferente da realidade, representando um viés de seleção.

Como um dos critérios de inclusão do estudo era o de ser assintomática e não estar em uso prévio de ARVs, tanto para o G1 como para o G2, a maior parte das mulheres participantes nos dois grupos foi de soropositivas, sem critérios para “AIDS-doença”. Entretanto, no G1 o percentual de mulheres com contagem de linfócitos T CD4⁺ menor que 350 células/mm³, portanto, já definida como “caso-AIDS” e com indicação de usar ARVs com o propósito de tratamento, foi maior do que entre aquelas do G2 (36,4% versus 22,5%). Quando se observou o tempo de diagnóstico, no G1, a maioria, 51,5% (17/33), relatava ter descoberto o diagnóstico há menos de 1 ano ou na própria gestação atual, denotando terem sido diagnosticadas há pouco tempo, mas já com doença em estágio avançado, caracterizando o diagnóstico tardio da infecção neste grupo de mulheres estudadas. Ao se verificar o quantitativo de mulheres que tiveram diagnóstico há 5 anos ou mais tempo, interessantemente, foi encontrado que no G2 este percentual foi maior (20%) em relação ao G1 (12,1%), ratificando a suspeita de que o diagnóstico pareceu acontecer com mais tempo após a infecção no G1 comparado aos outros grupos. Ou ainda, poderia-se levantar a hipótese de que a presença da gravidez no G1 tenha feito baixar esta contagem de linfócitos deste grupo de mulheres. Sabe-se que a gravidez é caracterizada pela estimulação da resposta imune inata e supressão da resposta imune adaptativa, havendo aumento da percentagem dos granulócitos e diminuição dos linfócitos (LUPPI et al., 2002; NEVES; MEDINA;

DELGADO, 2007). E ainda, vale considerar, conforme enfatizado por Patroclo e Medronho (2007), que a evolução da contagem de células T CD4⁺ pode ser pior em indivíduos com HIV em contextos socialmente desfavoráveis. Analisando a evolução da contagem de linfócitos T CD4⁺ em unidades públicas de saúde, comparando áreas socialmente desiguais no Rio de Janeiro, esses autores sugeriram haver uma pior evolução imunológica e pior prognóstico entre os indivíduos residentes em área de favela, independente do acesso aos ARVs. (PATROCLO; MEDRONHO, 2007). Como no G1 a gestação ocorrendo em mulheres em sua maioria, em um contexto socialmente desfavorável, tais eventos poderiam explicar a menor contagem de linfócitos neste grupo.

No que diz respeito à fecundidade, a média de filhos vivos por mulher nos grupos de mulheres infectadas pelo HIV foi de 1,06 no G1 e de 2,2 no G2. Portanto, as taxas de fecundidade encontradas neste estudo podem ser equiparadas àquelas da população geral. Segundo o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), tem-se na população geral, uma média atual de 2 filhos/mulher no Brasil, média esta que já foi bem mais alta antes do surgimento dos métodos anticoncepcionais e de esterilização, permitindo às mulheres uma autorregulação da sua fecundidade (IBGE, 2009). Contudo, os achados do presente estudo não são consensuais com a literatura. Konopka et al. (2010), avaliando o perfil clínico e epidemiológico de gestantes com HIV no sul do Brasil, encontraram que 51% das gestantes tinham dois ou mais filhos, média superior à da população geral. Entre as mulheres com infecção pelo HIV, a gravidez pode ter diferentes significados, porém as decisões reprodutivas não parecem sofrer influência do conhecimento das taxas de TV. Foi o que apontaram Silva, Alvarenga e Ayres (2006), em estudo realizado em São Paulo, ao aprofundarem o conhecimento a cerca da tomada de decisão das pessoas vivendo com HIV sobre engravidar ou não e o papel dos serviços de saúde nesse processo. Esses autores encontraram diferenças de significado da gravidez na percepção dos usuários comparando com os profissionais, mas identificaram que a tomada de decisão não sofre influência das taxas de TV do vírus. Dentre as motivações para ter filhos destacaram a de satisfazer as expectativas do parceiro e a realização pessoal (SILVA; ALVARENGA; AYRES, 2006). Um outro estudo mais recente nos Estados Unidos, avaliando o desejo e intenção de engravidar entre mulheres com infecção pelo HIV, encontrou um percentual de 67% de mulheres que consideravam aceitável uma mulher com HIV ter filhos, enquanto 85% achavam que mulheres nesta situação deveriam adotar crianças. Foi evidenciada uma discrepância importante entre o desejo de ter filhos e a intenção de engravidar, com 33% das mulheres referindo que desejavam ter um filho, mas relatando que não pretendiam concretizar tal

desejo. Dentre essas, 52% afirmavam que a presença da infecção pelo HIV era o motivo para não pretenderem engravidar. De modo semelhante ao estudo brasileiro anteriormente mencionado, as mulheres americanas informaram a percepção do desejo do parceiro como o fator mais fortemente associado ($p < 0,001$) à intenção de terem filhos (FINOCCHARIO-KESSLER et al., 2010).

Observando-se a parceria sexual das mulheres participantes do estudo, verificou-se que 96,9% das mulheres do G1 (gestantes com HIV) e 97,1% das mulheres do G3 (gestantes sem HIV) referiam ter parceiro fixo. Esse percentual de mulheres com parceiro fixo, embora não tenha sido baixo, foi menor nas não gestantes com HIV (G2) quando comparado às gestantes (G1 e G3), chegando a 70% (28/40). Como era de se esperar, entre os grupos de gestantes (G1 e G3) a maioria tinha parceiro fixo. Entretanto, ao se analisar a situação sorológica do parceiro, entre as gestantes, o percentual de parceiros não testados foi maior: 46,9% no G1 e 67,9% no G3. Entre as não-gestantes com HIV (G2), apenas 21,4% (6/40) dos parceiros não haviam sido testados. Isso pode ter acontecido por conta de este grupo G2 ter sido composto, em sua maioria, por mulheres que já vinham em acompanhamento no serviço, ou seja, que já haviam tido, em sua maioria, a oportunidade de trazerem os parceiros para serem testados. Um estudo em Belo Horizonte, avaliando o perfil de gestantes infectadas pelo HIV, encontrou que apesar de todas as mulheres estudadas relatarem provável aquisição do vírus por via sexual, na maioria dos casos (55,6%) não se conhecia o status sorológico dos parceiros (ROMANELLI et al., 2006).

Para Santos et al. (2009) a submissão das mulheres aos homens, no que diz respeito ao exercício da sua sexualidade e sua responsabilização sobre as questões reprodutivas, dificulta o diálogo com seus parceiros e aumenta a vulnerabilidade das mulheres à infecção pelo HIV. Esses autores ainda ratificam o que diz Villela (2005), que a prática de multiplicidade de parceiros é mais freqüente e socialmente aceitável entre os homens do que entre as mulheres e que estas, mesmo discordando de tais práticas, muitas vezes não dispõem de meios materiais e simbólicos para sair da relação desigual ou mudar seus termos (SANTOS et al., 2009; VILLELA, 2005). Diante dessa situação de desigualdade de gênero, a menor percepção de vulnerabilidade das mulheres que tem parceiro fixo quanto à possibilidade de estar infectada pelo HIV ou ainda a certeza de estarem imunes a esta possibilidade torna-se, para muitas dessas mulheres, a visão da infecção pelo HIV como doença “do outro”. Sobre essa questão, Nascimento, Barbosa e Medrado (2005) apontaram que a falsa sensação de imunidade, entre as mulheres que tem união estável, vem de uma (in)variável confiança no parceiro que ao mesmo tempo que sustenta a certeza de estar protegida do risco de se infectarem, deixa

lacunas decorrentes da permissividade que os homens tem diante da sociedade de manterem relacionamentos extra-conjugais (NASCIMENTO; BARBOSA; MEDRADO, 2005).

Entre as mulheres deste estudo a situação parece não ser diferente, a união estável aparece como barreira de proteção para doenças como a AIDS e outras sexualmente transmissíveis. Isso foi constatado no diário de campo desta pesquisa, quando foram questionadas as gestantes do G3, sobre as expectativas em relação ao resultado do exame para detecção do HIV colhido no pré-natal. Todas, ou seja, 100% (35/35), responderam que tinham a certeza de que não estariam infectadas por terem um parceiro fixo no qual tinham total confiança. Entretanto, conforme mencionado anteriormente, 67,9% dos parceiros das mulheres deste grupo, nunca havia sido testado, o que representa uma discrepância entre a percepção de risco e a real possibilidade de infecção por tais mulheres que engravidaram e que portanto, não estavam usando métodos de barreira em suas relações sexuais.

7.2.3 Imunológico e Viroológico

Quanto ao perfil imunológico da população de mulheres estudadas, foi possível observar que as médias das contagem de linfócitos TCD4⁺ eram muito próximas entre os dois grupos de mulheres infectadas por HIV estudadas, tanto entre as gestantes(G1) como entre as não gestantes (G2). Foram encontradas no G1 no primeiro momento (G1-M1), ou seja, antes do início do esquema com ARVs, uma média de 492,8 células/mm³ e no G2 esta média foi de 567,2 células/mm³. Portanto, as pacientes incluídas nesta pesquisa, apesar de em sua maioria terem uma baixa escolaridade, baixa renda e conseqüentemente, em sua maioria, condições sociais desfavoráveis, conforme anteriormente discutido, tinham uma razoável situação imunológica.

Como se era de esperar, no segundo momento da coleta do G1 (G1-M2), ou seja, após o uso de ARVs por este grupo, houve um incremento na média de contagem de linfócitos TCD4⁺ do grupo, chegando a 620,8 células/mm³ com um aumento de 128 células/mm³, o que representou um aumento de 25,9% na contagem média destes linfócitos, havendo uma diferença estatisticamente significativa entre as duas medidas (**p=0,0008331**). Estes resultados aqui encontrados corroboram com aqueles achados no estudo de Palacios et al. (2009) que avaliaram por um período de 5 anos, em São Paulo, uma coorte de 75 gestantes com HIV e demonstraram que havia um aumento de cerca de 25% nos níveis de linfócitos T CD4⁺ durante a profilaxia da TV com o uso dos ARVs na gestação, mesmo com 75% das mulheres estudadas tendo iniciado os esquemas após 26 semanas de gestação.

Em geral, em pacientes não-gestantes, em uso de ARVs, espera-se que ocorra, tipicamente, um aumento na contagem dos linfócitos TCD4⁺ após cerca de 4 a 8 semanas da supressão viral (momento em que a viremia chega a níveis indetectáveis). Este aumento, em geral, está correlacionado ao tempo de uso de ARVs, aos níveis basais desses linfócitos antes do início do tratamento e à supressão viral, (BARTLETT; GALLANT; PHAM, 2009). Ademais, alguns autores têm apontado que as condições sociais poderiam interferir na resposta imunológica à terapia. Patroclo e Medronho (2007) afirmaram que indivíduos em piores condições sociais tendem a ter 3,7 vezes mais chances de não apresentarem resposta imunológica após iniciar terapia com ARVs. Vale ressaltar que esses autores consideraram como resposta imunológica um aumento igual ou maior de 50 células TCD4⁺ após 24 semanas de uso dos ARVs. No presente estudo, apesar da maior parte das mulheres envolvidas terem condições sociais desfavoráveis e de os ARVs terem sido utilizados apenas como quimioprofilaxia da TV, portanto, por um período curto de tempo (cerca de 12 semanas) e de nem todas as mulheres terem atingido neste período a supressão viral, houve diferenças significativas na quantidade de linfócitos TCD4⁺ entre o momento antes e após o uso desses ARVs. Por outro lado, esses achados podem ser explicados pelo fato de que as participantes deste estudo tinham, em sua maioria, uma imunidade preservada (linfócitos TCD4⁺ ≥ 350 células /mm³) e isso talvez tenha permitido uma resposta imunológica mais precoce e mais satisfatória após iniciar os ARVs do que no estudo acima mencionado. O ocorrido corrobora com alguns autores que enfatizam que a recuperação imunológica pode estar relacionada aos níveis iniciais de contagem de linfócitos TCD4⁺, apontando melhores respostas imunológicas aos ARVs, expressas pelo maior incremento nos níveis de linfócitos entre indivíduos com maiores contagens basais destes linfócitos (GARCIA et al., 2004; SMITH et al., 2003).

Em relação à resposta virológica no G1, após uso dos ARVs, mesmo pelo curto período de observação do estudo, houve queda importante dos níveis médios de viremia, com uma diminuição de 21.085,99 cópias/ml que representou queda de 83,6% deste valor e com uma diferença estatisticamente significativa entre as medidas antes e após os ARVs (p=0,001092). Sabe-se que a medida de carga viral plasmática é um dos mais importantes preditores da resposta terapêutica, apesar do aumento das contagens de linfócitos TCD4⁺ está mais relacionado com a progressão clínica e espera-se um efeito máximo no controle da carga viral após cerca de 4 a 6 meses do início da terapia com ARVs (BARTLETT; GALLANT; PHAM, 2009; BRASIL, 2008; KATZENSTEIN et al., 1996).

Para as gestantes com infecção pelo HIV, uma das metas perseguidas a partir do uso de ARVs é atingir níveis séricos de CV menores que 1.000 cópias/ml para que desta forma,

possam ser alcançados riscos mais baixos de TV (BRASIL, 2010). E entre os fatores relacionados ao risco da TV do HIV, a CV é um dos mais bem estudados como forte preditor desta forma de transmissão quer seja intra-útero, quer seja durante o parto (BRYSON et al., 1992; CAO et al., 1997; KUHN et al., 1999; MAGDER et al., 2005; MAYAUX et al., 1997; SPERLING et al., 1996). No Brasil, também são os níveis de CV materna mensurados no terceiro trimestre de gestação que determinarão a via de parto a ser recomendada para gestantes (BRASIL, 2010). Neste estudo, apesar do curto espaço de tempo de observação das pacientes, que foi apenas 12 semanas, a queda da viremia já começava a ocorrer com diferenças significativas entre os dois momentos (antes e após o início dos ARVs). Tais resultados foram corroborados com um estudo realizado na Itália por Garbuglia et al. (2001) com pacientes não-gestantes e já com AIDS avançada, onde os autores demonstraram que, após o primeiro mês de uso de terapia com ARVs, 56,2% dos participantes apresentaram viremia indetectável, com 53% apresentando uma resposta virológica sustentada depois de 1 ano de seguimento.

Existem poucos estudos avaliando o tempo necessário de uso de ARVs entre gestantes para se atingir uma viremia indetectável, entre eles uma coorte européia (European Collaborative Study), realizada no período de 1997 a 2004, com um total de 1346 gestantes usando ARVs. Dentre estas, 240 gestantes foram avaliadas, havendo entre elas o uso de diferentes esquemas de ARVs, demonstrando-se que o tipo de esquema utilizado, os níveis de viremia e linfócitos T CD4⁺ antes do início dos ARVs são fatores que influenciam no tempo necessário para se atingir uma CV indetectável (PATEL et al., 2007). No G1, todas as gestantes utilizaram o mesmo esquema de ARVs, recomendado pelo protocolo recomendado no Brasil, contendo zidovudina associada à lamivudina e lopinavir/ ritonavir, que é considerado um esquema de alta potência e seguro para uso na gestação (BRASIL, 2010). Este fato poderia justificar a queda importante e relativamente rápida da viremia nas gestantes estudadas que foi observada neste curto intervalo de tempo do estudo.

Vale destacar, contudo, que este estudo, devido a seus objetivos, incluiu apenas amostras de mulheres, sem incluir homens em sua amostra, o que poderia ter modificado o perfil imunológico bem como a resposta virológica aos ARVs aqui encontrados. Quanto à progressão da doença, muitos autores defendem a idéia de que a infecção pelo HIV progride mais rapidamente para a AIDS entre mulheres do que entre homens. Porém, esta afirmação não é consensual entre os diversos estudos sobre o tema. Farzadegan et al. (1998) ao estudarem uma coorte de pacientes com HIV, comparando homens e mulheres, afirmaram que as mulheres tinham níveis de CV significativamente mais altos do que os homens, com

mesmos níveis de linfócitos T CD4⁺. E ainda ao compararem grupos de mulheres e homens com mesmos valores de CV, esses mesmos autores demonstraram que as mulheres teriam 1,6 vezes maior chance de desenvolver AIDS do que os homens (FARZADEGAN et al., 1998). Esses achados foram corroborados posteriormente, numa outra coorte, multicêntrica nos Estados Unidos, que encontrou níveis de CV 50% mais baixos em mulheres do que em homens, apontando que as mulheres evoluíam com queda significativamente mais rápida do número de linfócitos TCD4⁺, com uma diferença de 46 células por ano em relação aos homens (ANASTOS et al., 2000). Entretanto, um terceiro estudo, em 2001, também nos Estados Unidos, ao avaliar indivíduos no momento da soroconversão da infecção por HIV, apesar de ter encontrado também níveis de CV significativamente menor entre mulheres, não encontrou diferenças nos níveis de linfócitos T CD4⁺ entre os sexos. Este estudo, diferente dos demais, demonstrou não haver diferenças nos riscos de progressão para a AIDS entre homens e mulheres, apesar de afirmar que mulheres parecem desenvolver AIDS com níveis de CV significativamente menores que os homens (STERLING et al., 2001). Mais recentemente, Losina e colaboradores (2009), avaliando uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV, também nos Estados Unidos, demonstraram uma queda na expectativa de vida significativamente maior em homens do que em mulheres. Estes autores apontaram que o início tardio e a descontinuação do tratamento foram os fatores associados a esta queda (LOSINA et al., 2009).

7.2.4 Quanto aos níveis de IL-10 e IFN- γ

Entre as mulheres estudadas, foi observado níveis médios de IL-10, mais elevados no G2 (mulheres com HIV, não-gestantes) quando comparados aos demais grupos (G1 e G3). Os níveis médios de IL-10 foram muito mais baixa (3,93 pg/ml) nas mulheres do G1 (gestantes com HIV) quando comparadas aos demais grupos: G2 (mulheres com HIV não-gestantes) e G3 (gestantes sem HIV), onde os níveis médios foram 57,7pg/ml e 38,5 pg/ml respectivamente, com diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,001$ entre G1 e G2 e entre G1 e G3). Portanto, verificou-se que a presença da gestação juntamente com a infecção pelo HIV parece ter feito baixar acentuadamente os níveis da IL-10, fazendo com que este grupo (G1) tenha um comportamento distinto relacionado a esta citocina em comparando-se às gestantes saudáveis (G3) e em relação às mulheres que tinham a infecção pelo HIV, mas não vivenciavam uma gestação (G2).

Por outro lado, ao analisarem-se os níveis médios de IFN- γ , evidenciaram-se níveis mais elevados desta citocina no G1 (22,77 pg/ml) comparando-se ao G2 e G3, onde os níveis

foram respectivamente 3,31 pg/ml e 2,12 pg/ml, com diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,0076$ e $p = 0,0038$ respectivamente). Foi possível observar uma maior produção de uma citocina pró-inflamatória entre as gestantes com HIV do que entre as gestantes sem esta infecção.

É do conhecimento geral que a gestação foi considerada por muito tempo um fenômeno essencialmente anti-inflamatório (Th2), embora à luz do conhecimento atual, compreenda-se que a complexidade dos fenômenos imunológicos que envolvem a gestação não permitem simplificar este processo (CHAOUAT et al., 2004, 2007; RAGHUPATHY, 2001), o qual envolve diferentes etapas com distintos tipos de respostas imunológicas predominantes, inflamatórias ou anti-inflamatórias, a depender das necessidades de interações materno-fetais (MOR; CARDENAS, 2010). É importante lembrar que alguns autores apontam que durante a fase de implantação, placentação e no primeiro e início do segundo trimestre da gestação existe predomínio de respostas inflamatórias necessárias à evolução da gravidez saudável (DEKEL et al., 2010; MOR et al., 2011). Nesse caso, as gestantes com HIV aqui estudadas parecem estar vivenciando este momento. Embora o presente estudo não tenha analisado as participantes de acordo com a etapa da gestação, o que pode ser considerado uma limitação do estudo, o grupo G1 (gestantes com HIV) tinham IL-10 mais baixa e IFN- γ mais alto, ou seja, estavam expressando um momento de predomínio de respostas inflamatórias. Isto poderia ser justificado pelo fato de a maioria estarem em uma etapa inicial da gestação, já que um dos critérios para entrar no estudo era não ter iniciado ainda a quimioprofilaxia com os ARV, que no Brasil é recomendada a partir de 14 semanas de gestação em gestantes com infecção pelo HIV, mas sem AIDS (BRASIL, 2010).

Ao estudarem placentas de gestantes sem infecção pelo HIV, Hanna et al. (2000), demonstraram um predomínio de níveis elevados de IL-10 no primeiro e segundo trimestre de gestação. Estes autores detectaram queda significativas nestes níveis no final do terceiro trimestre, próximo ao momento do parto, quando foram evidenciados altos níveis de produção do IFN- γ , expressando atividade inflamatória neste momento (HANNA et al., 2000). Outros autores, como Mor (2008), afirmam que a etapa inicial da gestação é caracterizada por um perfil predominantemente inflamatório e que os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias caem progressivamente à medida que a gestação avança, voltando a aumentar novamente ao final do terceiro trimestre e próximo ao parto (MOR, 2008). Aris et al. (2008) demonstraram a queda progressiva do IFN- γ com o avanço da gravidez em uma amostra de 35 gestantes saudáveis e afirmaram que esta queda começa a ocorrer levando a uma mudança para o predomínio do perfil Th2 em torno da 19^a semana de gestação. Para Murphy et al.

(2009), apesar das citocinas de efeitos inflamatórios como o IFN- γ estarem implicadas como potenciais colaboradoras de processos patológicos na gestação, como doenças auto-imunes, prematuridade, abortamentos e preeclâmpsia, o IFN- γ tem um importante papel nos diversos processos celulares. Estes incluem ativação das respostas imunes inata e adaptativa, inibição da proliferação celular e indução de apoptose. Defendendo este ponto de vista, Chaouat et al. (2004) afirmaram que em muitos casos de abortamento, a presença de citocinas inflamatórias no sangue pode ser a consequência e não a causa de tais eventos. Esses autores argumentam que diante de um abortamento, as dosagens de citocinas no sangue são realizadas imediatamente durante ou logo após o período expulsivo, o que leva ao predomínio das respostas Th1 como parte do processo reacional do organismo materno.

Vale ressaltar que os estudos acima mencionados foram realizados em gestantes sem infecção pelo HIV, portanto, em condições diferentes do grupo de interesse deste estudo (G1). Ao confrontar os achados aqui encontrados com os encontrados por autores que estudaram gestantes com HIV, verificou-se algumas divergências. Bento et al. (2009), ao avaliarem gestantes com HIV, todas assintomáticas e com boa situação imunológica (linfócitos T CD4⁺ acima de 400 células/ mm³), encontrou níveis predominantemente elevados de IL-10 apenas entre gestantes com HIV que tinham CV controlada e em gestantes saudáveis; enquanto entre gestantes com HIV que não tinham CV controlada, havia um predomínio de citocinas inflamatórias, significativamente mais altas neste grupo. Estes autores afirmaram que a IL-10 estaria associada ao controle da replicação viral e que existe uma alta tendência nas gestantes com HIV em produzir IL-10 para auxiliar neste controle (BENTO et al., 2009). A comparação com o encontrado no presente estudo torna-se difícil, já que não houve distribuição das gestantes neste primeiro momento quanto ao controle da CV. Entretanto, como a maioria das mulheres estudadas aqui tinham diagnóstico recente da infecção pelo HIV, conforme já anteriormente mencionado, poderiam estar na fase de maior replicação viral e por conta disso, explicar-se-ia o perfil predominantemente inflamatório aqui encontrado.

Refletindo sobre a imunopatogenia da infecção pelo HIV, poderia-se buscar uma explicação para os achados deste estudo no fato de que as distintas fases desta infecção pode se expressar por diferentes tipos de respostas imunológicas. Sendo assim, alguns autores, como Clerici e Shearer (1993), afirmam que no início desta infecção, ocorre um predomínio de citocinas tipo Th1 e que com o passar do tempo ocorrerá uma mudança no perfil, com predomínio da resposta do tipo Th2 na etapa mais crônica da infecção, quando a imunodeficiência está mais avançada. Apesar desta polarização de respostas de um perfil Th1 para Th2, com o avanço da infecção pelo HIV não ser consensual, conforme enfatizam alguns

autores tais como Fakoya et al. (1997) e Soufian et al. (2012), os resultados do presente estudo apontam que na vigência da gestação concomitantemente com a infecção pelo HIV, o perfil de resposta apresenta-se distinto. Portanto, entre as mulheres aqui estudadas, foi encontrado um predomínio de respostas Th1 (inflamatória) no G1, expressas pelos níveis médios mais altos do INF- γ . Isto poderia se explicado pelo fato de se ter evidenciado que a maioria das mulheres deste grupo (63,6%) haviam sido diagnosticadas há no máximo 3 anos, portanto, tinham diagnóstico recente e supostamente infecção também recente. Apesar disto, não se pode precisar exatamente há quanto tempo ocorreu a infecção, já que não foi este o objetivo principal deste trabalho e não foi realizado o teste de avidéz de anticorpos (BED teste²) para este fim.

Além disso, estudando indivíduos com infecção pelo HIV, sem incluir gestantes, Brockman et al. (2009) afirmaram que há um delicado balanço entre os mecanismos pró-inflamatórios e processos de atenuação dessa excessiva ativação imune através de citocinas como a IL-10, que é crítico para o sucesso do processo de diminuição para promover a eliminação do patógeno e para não haver prejuízo para o hospedeiro. Esses autores, ao estudarem grupos de indivíduos infectados pelo HIV, comparando aqueles com ou sem viremia detectável, de acordo com o uso ou não de ARVs, encontraram uma correlação fortemente positiva dos níveis de IL-10 plasmáticos com a viremia, encontrando uma diferença significativa entre os indivíduos com CV detectável e indetectável, independente do uso de ARVs ($p < 0,01$). Ainda em outra etapa do mesmo estudo, os níveis de IL-10 elevados na fase mais precoce da infecção pelo HIV que caíram rapidamente após os primeiros 6 meses de infecção, tanto em indivíduos em terapia com ARVs como naqueles sem usar ARVs, o que sugeriu que a resolução da fase aguda é associada ao declínio da IL-10 mesmo se a CV não for controlada (Brockman et al., 2009). Pode-se dizer que os achados encontrados no presente estudo foram compatíveis com os desses autores (Brockman et al., 2009), já que o G2 era o grupo com maior atividade de replicação, pois seus níveis de CV médios eram maiores do que os do G1 (37.916 *versus* 25.239,20) e por conta disso, poder-se-ia supor que nesse grupo (G2), houve maior atividade viral e portanto, maiores níveis médios de IL-10 (57,7pg/ml) comparados ao G1 (3,93pg/ml).

Entretanto, para Blackburn e Wherry (2007), apesar do papel da IL-10 ser essencialmente Th2, portanto, seus efeitos predominantemente imunossupressivos na maioria das situações, o efeito desta citocina durante as infecções permanece controverso, podendo

² BED *Incidence* EIA : teste que mede a proporção de anticorpos da classe IgG do HIV-1, permitindo determinar o tempo de ocorrência da infecção por este vírus.

mostrar-se estimulatório em algumas circunstâncias. Esses autores afirmam que ainda não se sabe exatamente como e quando a IL-10 interfere na atividade antiviral efetiva das células T CD4⁺ e CD8⁺. Maynard e Weaver (2008) argumentam que devem existir mecanismos robustos para regular tanto a cinética quanto a magnitude da resposta da IL-10 para que o sistema imune possa alcançar seu objetivo de estimular respostas de células T efetoras, permitindo uma resistência aos potenciais patógenos e em paralelo, modular a intensidade da resposta para evitar uma inflamação crônica, que pode ser prejudicial ao indivíduo. Couper, Blount e Riley (2008) reforçaram este argumento, ao afirmarem que a resolução de um processo infeccioso requer uma resposta inflamatória inicial coordenada com a imunomodulação exercida pela IL-10 antes que a patogenia da doença se instale. Esses autores referiram ainda que a intensidade da resposta regulatória da IL-10 reflete a intensidade da resposta inflamatória precedente e que esta citocina é um componente essencial desta resposta regulatória em quase todos os tipos de infecção (Couper, Blount e Riley, 2008).

Ao comparar os resultados aqui encontrados com estudos avaliando as citocinas em culturas de placenta, verificou-se uma situação interessante. Faye et al. (2007) ao mensurar citocinas em culturas de placenta de 22 mulheres com infecção pelo HIV encontraram, comparando com placenta de mulheres não-infectadas, tendências a níveis mais elevados tanto de IL-10 quanto de IFN- γ entre aquelas infectadas, porém esta tendência não foi confirmada estatisticamente ($p = 0,07$ e $p = 0,05$) (FAYE et al., 2007). Por outro lado, Moussa et al. (2001), que também mensurou citocinas em culturas de placenta a termo de 15 mulheres com HIV e 15 sem esta infecção, não encontrou produção significativa de nenhuma citocina estudada nem tipo Th1 nem Th2, a não ser muitos baixos níveis de IL-10. Estes autores afirmaram não haver diferenças entre o perfil de citocinas entre mulheres com e sem infecção pelo HIV (MOUSSA et al., 2001). Portanto, comparando com o estudo de Faye et al. (2007), o que foi aqui encontrado se assemelha quanto ao níveis mais altos de IFN- γ , mas diferem quanto aos níveis de IL-10, que no presente estudo foram mais baixo. Ao se comparar com o estudo de Moussa, onde nenhuma citocina foi produzida significativamente entre as placentas de mulheres com HIV, o estudo aqui presente coincide com os níveis baixos de IL-10 neste grupo de pacientes.

7.3 Correlação da IL-10 e IFN- γ com os níveis de linfócitos T CD4⁺ e carga viral de gestantes com HIV

Ao avaliarem-se os níveis plasmáticos de IL-10 segundo a situação imunológica, foi encontrada uma tendência a maiores níveis de IL-10 entre as mulheres com piores condições imunológicas (linfócitos T CD4⁺ < 350 células/ mm³) comparadas àquelas com melhores condições (linfócitos T CD4⁺ \geq 350 células/ mm³), embora não tenha sido encontrada diferença significativa entre os dois subgrupos ($p = 0,3142$). Ademais, não foi encontrada uma correlação significativa entre níveis de linfócitos T CD4⁺ e IL-10 nem antes nem após o uso de ARVs ($p = 0,6647$ e $p = 0,15$ respectivamente). Estes resultados estão de acordo com aqueles encontrados por Orsilles et al. (2006), que analisando citocinas entre adultos com infecção pelo HIV, sem incluir gestantes, verificaram entre os pacientes com contagens de linfócitos TCD4⁺ menor que 200 células/ mm³, um aumento significativo nos níveis da IL-10 em relação ao outro grupo estudado, com melhor situação imunológica. Entretanto, diferentemente do presente estudo, esses autores evidenciaram uma correlação negativa significativa entre os níveis de IL-10 e as contagens de linfócitos T CD4⁺ ($r = - 0,53$ e $p < 0,05$). Vale ressaltar que, conforme consideraram Clerici e Shearer (1993), níveis elevados de citocinas tipo Th2, como a IL-10, como marcadores de progressão para a AIDS, este estudo corrobora com esta teoria, na medida em que encontrou níveis mais altos de IL-10 em indivíduos com pior condição imunológica, portanto, com doença mais avançada, embora tenham sido incluídas aqui apenas mulheres assintomáticas em relação à AIDS. Porém, esta polarização para um perfil Th2 não é consensual, conforme apontam achados mais recentes, também com indivíduos infectados pelo HIV não gestantes, de Soufian et al. (2012), afirmaram não haver polarização da resposta imune Th1 para Th2 com o avanço da doença. Esses autores estudando 140 indivíduos com HIV, demonstraram haver níveis mais elevados tanto de IL-10 quanto de IFN- γ naqueles com níveis de linfócitos T CD4⁺ menores que 200 células/ mm³ ou seja, com o avançar da doença.

Quanto à situação virológica, houve uma tendência a níveis mais elevados de IL-10 plasmática entre as gestantes com níveis de CV mais altos (≥ 1000 cópias/ ml), tanto antes como após o uso dos ARVs. Porém, a correlação entre estes níveis de IL-10 e CV foram estatisticamente significativa e fracamente positiva apenas após os ARVs ($p = 0,046$; $r = 0,3263$), apesar de muitas das gestantes que tinham CV mais altas antes dos ARVs terem passado a ter CV indetectável, restando apenas 8 participantes com CV ≥ 1000 cópias/ ml neste segundo momento. Esses resultados foram discordantes daqueles encontrados por

Orsilles et al. (2006) que ao analisarem os níveis séricos de IL-2 e IL-10 em adultos com infecção pelo HIV, sem incluir gestantes, não evidenciaram nenhuma correlação entre os níveis das duas citocinas estudadas (IL-2 e IL-10) e os níveis de carga viral. Outro estudo, também realizado em uma amostra de 79 indivíduos com HIV, sem incluir gestantes, realizado por Meira et al. (2004), apontaram haver queda nos níveis das citocinas tipo Th2, incluindo a IL-10, entre os indivíduos que responderam aos ARVs com CV indetectável.

Considerando estudos em gestantes com HIV, esses achados foram contrários ao que encontraram Paolino et al. (2005), ao avaliarem uma pequena amostra de 12 gestantes com infecção pelo HIV, encontrando entre aquelas com CV mais baixas (consideradas como $CV < 10.000$ cópias/ml), níveis de IL-10 significativamente mais altos do que entre aquelas com elevadas CV ($p = 0,002$). Esses autores sugeriram que a produção de IL-10 exerce uma pressão negativa na replicação do HIV, o que poderia reduzir o risco de TV deste vírus (PAOLINO et al., 2005). Entretanto, vale considerar que o fato de esses autores terem usados pontos de corte diferentes para a CV, o que dificulta a comparação com o presente estudo, seus achados parecem apontar na direção contrária ao que aqui foi encontrado, porém sua amostra foi menor que a aqui avaliada. Os resultados aqui encontrados também não estavam de acordo com aqueles encontrados por Faye et al. (2007), que ao correlacionarem níveis de diversas citocinas mensuradas em sobrenadantes de culturas de placentas de mulheres com HIV, incluindo IL-10 e IFN- γ , não evidenciaram nenhuma correlação significativa entre tais citocinas e os níveis de carga viral ou contagens de linfócitos T CD4⁺. Vale ressaltar que este último estudo também foi realizado com uma pequena amostra, contendo apenas 22 placentas de mulheres com HIV com um grupo controle de 15 placentas de mulheres não-infectadas por este vírus (FAYE et al., 2007). Similarmente, utilizando uma amostra ainda menor, de 15 placentas de mulheres com infecção pelo HIV, comparando com 15 placentas de mulheres sem esta infecção, Moussa et al. (2001), também não encontrou nenhuma correlação significativa entre os níveis das citocinas mensuradas, incluindo IL-10 e IFN- γ e os níveis de viremia ou contagens de linfócitos T CD4⁺.

Estes resultados aqui encontrados foram também diferente dos de Bento et al. (2009), que aferiram citocinas no plasma de gestantes com HIV, comparando um subgrupo de gestantes que controlaram a CV e outro que não controlaram. Esses autores encontraram um aumento significativo dos níveis de IL-10 entre as gestantes com CV controlada ($CV < 80$ cópias/ml), demonstrando uma correlação significativa e fortemente negativa entre os níveis de IL-10 e CV ($p = 0,0062$ e $r = - 3,495$). Eles testaram ainda o que aconteceria com o bloqueio da atividade da IL-10 e desta forma, demonstraram ocorrer um aumento na

capacidade de replicação do HIV *in vitro* tanto no subgrupo com CV controlada como entre as que tinham mais altos níveis de CV. Este bloqueio da atividade da IL-10, no referido estudo também levou ao aumento significativo das citocinas inflamatórias, entre elas o IFN- γ . Uma das possíveis explicações para os achados deste estudo terem diferido dos de Bento et al. (2009), único estudo que estudou citocinas no plasma de gestantes com HIV, embora ambos sejam estudos brasileiros, seria talvez o fato de terem sido realizados em regiões diferentes do país. No Nordeste, segundo estudo realizado por Cavalcanti et al. (2007), existe predomínio de subtipos de HIV-1 distintos daqueles predominantes na região sudeste do Brasil, onde foi realizado o estudo de Bento et al. (2009). Isto poderia implicar em diferente perfil de replicação viral, induzindo diferenças nas respostas imunes por ela induzidas.

Quanto ao IFN- γ e sua correlação com as contagens de linfócitos T CD4⁺ e CV, apesar de não ter sido encontrada nenhuma correlação significativa com esta citocina e a situação imunológica e virológica das gestantes estudadas, algumas tendências puderam ser verificadas. Antes do uso de ARVs, houve uma tendência entre as gestantes com pior condição imunológica (CD4 < 350 células/ mm³), a terem níveis médios mais altos de IFN- γ enquanto entre aquelas com melhor imunidade (CD4 \geq 350 células/ mm³), os níveis de IFN- γ tendiam a ser mais baixos. Após uso de ARVs a mesma situação se repetiu em relação à situação imunológica, ou seja, pior condição imunológica (CD4 < 350 células/ mm³), levando a níveis médios mais altos de IFN- γ e melhor imunidade (CD4 \geq 350 células/ mm³), os níveis mais baixos de IFN- γ . Entretanto, quanto à viremia, antes e após o uso de ARVs, foram encontradas diferentes tendências. As gestantes com maior viremia (CV \geq 1000 cópias/ ml) tinham níveis mais altos de IFN- γ e após os ARVs, este grupo com maior viremia tinha níveis menores de IFN- γ , ou seja, uma tendência a uma menor atividade inflamatória. Vale ressaltar, contudo, que muitas das gestantes que no primeiro momento faziam parte do grupo com viremia mais alta, no segundo momento, ou seja, após o uso dos ARVs, tiveram resposta virológica e passaram a fazer parte do grupo de menor viremia. Desta forma, este grupo de maior viremia após o uso dos ARVs ficou ainda menor (composto apenas 8 pacientes no segundo momento), já com a limitação do pequeno tamanho da amostra o que pode ter interferido nas análises. Neste ponto, estes achados foram corroborados por Bento et al. (2009), que encontraram em seu estudo, anteriormente mencionado, níveis de IFN- γ correlacionado com uma intensa replicação viral, o que foi aqui evidenciado antes dos ARVs. Porém, Bento et al. (2009) afirmaram que o uso de ARVs levou ao aumento significativo da IL-10 e que o bloqueio desta citocina levaria ao aumento de outras de perfil Th1. Logo, pode-se supor que para este autor, o uso dos ARVs levaria ao aumento da IL-10 com conseqüente

queda das citocinas Th1, inclusive o IFN- γ , o que no presente estudo se deu de modo oposto, ou seja, obteve-se aqui após os ARVs no grupo com melhor condição virológica (CV < 1000 cópias/ ml), uma queda significativa da IL-10 ($p = 0,046$) e uma tendência ao aumento do IFN- γ .

Nesse aspecto, o estudo aqui analisado foi compatível com o de Meira et al. (2004), que ao avaliarem várias citocinas em indivíduos com HIV, sem envolver gestantes, encontraram uma tendência a níveis mais altos de IL-2 (citocina de efeito Th1) e queda nos níveis das citocinas tipo Th2 entre os indivíduos que responderam aos ARVs com CV indetectável. Esses mesmos autores evidenciaram ainda uma correlação positiva entre a IL-2 com os níveis de linfócitos T CD4⁺, diferindo da tendência aqui encontrada, e uma correlação negativa desta mesma citocina com os níveis de CV, assemelhando-se neste ponto ao que foi aqui encontrado após os ARVs. Por outro lado, estes resultados do presente estudo foram contrários aos que encontraram Orsilles et al. (2006), também avaliando níveis séricos de citocinas em adultos com HIV, sem especificamente incluir gestantes, demonstrando uma tendência entre os pacientes com alta viremia (CV > 50.000 cópias/ ml) a terem níveis de IL-2 (citocina Th1, de comportamento semelhante ao IFN- γ) mais altos do que o grupo com viremia menor.

7.4 Correlação entre os níveis de IL-10 e IFN- γ e as condições sociais das mulheres estudadas

Nos últimos anos no Brasil, diversos estudos tem apontado a tendência à “pauperização” da epidemia de AIDS (BASTOS; SZWARCOWALD, 2000; FONSECA et al., 2000; PARKER; CAMARGO Jr., 2000). Na medida em que corresponde à condição de não satisfação de necessidades humanas elementares como alimentação, abrigo, vestuário, assistência à saúde, dentre outras, a pobreza pode levar a deficiências nutricionais (MONTEIRO, 2003) e conseqüentemente, trazer impacto negativo no funcionamento do sistema imune que para funcionar adequadamente necessita do aporte adequado de alguns nutrientes essenciais (SATYARAJ, 2011). Por sua vez, a infecção pelo HIV pode afetar o estado nutricional e esse impacto iniciar-se na fase assintomática permanecendo com a progressão da doença (SUTTAJIT, 2007). Vale ressaltar que durante uma gestação, mesmo sem a presença da infecção pelo HIV, podem ainda ocorrer deficiências nutricionais levando à geração de radicais livres e produção de antioxidantes que pode estar associada ao comprometimento das respostas imunes (KATONA; KATONA-APTE, 2008). Baseando-se em tais evidências, foi construído um indicador de condição social, utilizando variáveis sócio-

demográficas das mulheres estudadas a fim de verificar o impacto da condição social sobre os níveis das citocinas estudadas.

Contudo, ao se correlacionar o ICS com os níveis de IL-10 nos três grupos de mulheres estudadas, não foram encontradas associações estatisticamente significantes no G1, G2 ou G3 ($p = 0,6078$; $p = 0,8236$; e $p = 0,935$ respectivamente). Da mesma forma, ao se correlacionar o ICS com os níveis de IFN- γ o mesmo se repetiu, ou seja, não houve significância estatística no G1, G2 e G3 ($p = 0,2777$; $p = 0,5074$ e $p = 0,759$ respectivamente). Entretanto, ao se verificar se havia diferença entre os níveis de IL-10 e IFN- γ de acordo com o ICS dentro de cada grupo, foi encontrada uma diferença significativa apenas nos níveis medianos de IFN- γ no G2 entre as mulheres que tinham ICS favorável e desfavorável (**$p = 0,0224$**), com níveis medianos de IFN- γ significativamente mais baixos entre as mulheres deste grupo com ICS desfavorável. Este achado poderia ser explicado pelo fato de que o G2 era o grupo onde havia maior quantidade de mulheres com ICS desfavorável (75%) embora esta proporção de desfavorecidas tenha sido muito próxima da encontrada no G1 (72,7%). Entretanto, o G2, por ser um grupo de não-gestantes, talvez, em relação ao G1, essas mulheres tenham menos cuidado com a sua saúde e conseqüentemente com a alimentação quando comparadas àquelas que vivenciavam a etapa da gestação, o que pode ter influenciado na resposta imune. Sabe-se da reconhecida importância dos cuidados no pré-natal com a alimentação e nutrição da mulher, visando evitar intercorrências no pré-natal e favorecer as condições de saúde materna e do concepto (PADILHA et al., 2007). Portanto, com as recomendações recebidas no pré-natal, em relação ao cuidado redobrado com nutrição, as mulheres do G1 e G3 podem ter apresentado uma condição diferente daquelas do G2, que não estavam gestantes e que além deste fato, também tinham condições sociais um pouco piores que a dos dois outros grupos.

Por outro lado, a infecção pelo HIV, por si só, pode levar ao desenvolvimento de má-nutrição por causas multifatoriais, envolvendo não apenas alterações na ingesta calórica, como também na absorção de nutrientes e no metabolismo, além do aumento do gasto energético causado pela própria infecção (KOTLER, 2000; KATONA; KATONA-APTE, 2008). Apesar de essa condição estar presente nos dois grupos (G1 e G2) e da maioria das participantes em ambos os grupos terem diagnóstico da infecção há menos de 3 anos (63,6% no G1 e 52,5% no G2), no G2 havia uma maior proporção de mulheres com diagnóstico de infecção há mais de 3 anos (45%) quando comparado ao G1 (30,3%). Esse fato também pode ter influenciado no padrão de resposta Th1 ter sido um pouco diferente no G2, já que este grupo provavelmente tinha infecção há um pouco mais tempo e talvez uma menor reserva

nutricional. Apesar disso, os níveis médios de linfócitos T CD4⁺ foi maior no G2 (567,2 cél/mm³) do que no G1 (492,8 cél/mm³), o que não significa necessariamente que tinham a mesma capacidade funcional. Entretanto, Thomas e Mkandawire (2006) afirmam que a importância de se manter um estado nutricional adequado em uma pessoa com infecção pelo HIV não pode ser super-valorizada, já que em tal situação existe um sistema imune já enfraquecido. Apesar da contagem de linfócitos no G2 está demonstrando uma imunidade preservada, a quantidade adequada nem sempre é sinônimo de boa qualidade de funcionamento. Segundo Price et al. (2006), pacientes com infecção pelo HIV e com o sistema imunológico previamente comprometido, mesmo quando tem a replicação viral controlada e altos níveis de linfócitos TCD4⁺, podem permanecer com defeitos na função imune.

Ao se verificar o comportamento das citocinas estudadas no G1, de acordo com a condição social das pacientes, medidas pelo ICS, antes e após o uso de ARVs, encontraram-se resultados intrigantes. Com relação à IL-10, entre as mulheres do G1 com ICS favorável, houve aumento em 47,9% dos níveis médios desta citocina após os ARVs e entre as mulheres deste grupo com ICS desfavorável, este aumento foi ainda maior, atingindo 69,5%. Estes achados sugerem que o uso de ARVs fez aumentar a IL-10 em ambos os grupos, independente das condições social, mas parece apontar que quanto pior a condição social, mais aumenta a IL-10, ou seja, a resposta anti-inflamatória destas mulheres, corroborando para um padrão de respostas Th2, ou imunomoduladora. Contudo vale ressaltar que a quantidade de mulheres com ICS favorável no G1 foi muito pequeno (9/33) o que compromete a força de tais suposições. E ainda convém lembrar que nenhum dos grupos tinham excelentes condições sociais, o que dificulta tais comparações.

Ao se fazer a mesma comparação, avaliando o comportamento do IFN- γ , antes e após o uso de ARVs nas mulheres do G1, segundo o ICS, os resultados foram ainda mais impressionantes. Nas mulheres deste grupo com ICS favorável, houve uma redução de 83,6% nas médias de IFN- γ após o uso de ARVs. Enquanto entre as mulheres com ICS desfavorável, ao contrário, houve aumento em 244,4% após o uso dos ARVs. Estes achados parecem demonstrar que no grupo com condições sociais mais favoráveis, ocorreu uma queda na resposta inflamatória ao ser controlada a replicação viral com o uso dos ARVs. O mesmo não parece ocorrer entre as mulheres com condições desfavoráveis, onde esta resposta teve um aumento importante, talvez por questões outras co-participantes do processo que no momento não puderam ser identificadas. Vale ressaltar, contudo, que aqui também houve um número muito pequeno de mulheres com condições favoráveis e que os limites entre ter condições

favoráveis ou desfavoráveis acabou sendo bastante tênue, já que toda a amostra de mulheres estudadas (G1+G2+G3) tinham condições sociais muito precárias. Portanto, havia uma possível homogeneidade quanto às condições sociais entre os grupos estudados, o que aponta uma provável dificuldade em caracterizar os três grupos, em relação à manutenção das necessidades básicas alimentares, nutricionais e conseqüentemente, o funcionamento do sistema imune em tais condições.

7.5 Impacto do uso dos ARVs sobre os níveis de IL-10 e IFN- γ no grupo de gestantes com HIV (G1)

No grupo de gestantes com infecção pelo HIV (G1) evidenciou-se após o uso de ARVs um aumento tanto dos níveis de IL-10 como do IFN- γ , tendo sido maior o aumento nos níveis de IFN- γ . No entanto, ao se verificar a significância das medianas e médias entre os dois momentos (antes e após os ARVs), foi encontrada diferença estatisticamente apenas em relação às medianas da IL-10 ($p = 0,0157$).

O perfil de resposta imune que ocorre após o uso de ARVs parece ser realmente controverso. Os resultados aqui evidenciados divergem parcialmente daqueles demonstrados por Imami et al. (1999), que estudando um grupo pequeno de indivíduos com HIV, sem incluir gestantes para avaliar o impacto do uso de ARVs, demonstraram haver antes do uso de ARVs, baixos níveis de IFN- γ e IL-2 e altos níveis de IL-10 e IL-4. Após os ARVs, houve um aumento contínuo e tardio dos níveis de IFN- γ e IL-2, o que coincide com o que foi aqui verificado, porém as citocinas do tipo Th2 (IL-10 e IL-4) tornaram-se indetectáveis. Já Stylianou et al. (1999), diferente dos resultados aqui apresentados, avaliando 51 indivíduos com HIV, também sem incluir gestantes, encontraram níveis significativamente mais altos de IL-10 em indivíduos com HIV em relação aos controles saudáveis com uma queda gradual desses níveis induzida pelo uso de ARVs. Ratificando tais achados, mais recentemente, Brockman et al. (2009) encontraram, em um grupo de indivíduos com infecção pelo HIV, mais uma vez sem envolver gestantes, uma expressão reduzida da IL-10 após o uso de terapia com ARVs, apontando um provável efeito direto de tais drogas sobre os níveis de IL-10. Meira et al. (2004), observaram 79 indivíduos com HIV, com e sem sintomas de AIDS com e sem ARVs, a fim de avaliar o papel de algumas citocinas séricas, incluindo IL-10 e IFN- γ , na infecção e em relação ao efeito da terapia com ARVs. Este grupo de pesquisadores não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre níveis de IL-10 e IFN- γ comparando-se indivíduos com HIV, com ou sem usar ARVs, porém havia níveis mais altos dessas citocinas nos indivíduos com HIV comparados aos controles não-infectados pelo vírus.

Este fato difere dos aqui encontrados onde havia níveis médios mais baixos da IFN- γ no G3 que era de gestantes não-infectadas pelo HIV, levando a crer que a presença da gestação faz modificar este perfil imunológico. Porém, não foi possível maiores reflexões, por não existir no presente estudo um grupo de comparação formado por mulheres não-gestantes e não-infectadas pelo HIV, o que poderia ser apontado como uma limitação do estudo.

Entretanto, os resultados aqui encontrados em parte, corroboram com os encontrados por Price et al. (2006), que ao avaliar uma amostra de 30 pacientes com AIDS avançada (contagens de linfócitos T CD4⁺ <60 células/ mm³), demonstraram que após o uso eficaz de ARVs, não há uma relação inversa entre as citocinas do tipo Th1 e Th2. Esses autores encontraram após a terapia com ARVs, níveis de IL-5 (citocina tipo Th2) como um forte preditor dos níveis de IFN- γ , ou seja uma citocina Th1 estimulando uma outra do tipo Th2. Baseado neste estudo, é plausível supor que a presença da gestação poderia estar induzindo no organismo das mulheres, mesmo com infecção recente pelo HIV, um comportamento compatível com aquele observado no caso da presença de AIDS avançada. Os resultados do presente estudo também são compatíveis, em parte, com aqueles encontrados por Meira et al. (2008), que ao avaliarem 73 indivíduos, incluindo homens e mulheres, com infecção pelo HIV, com e sem uso de ARVs, encontraram uma maior expressão sérica de IFN- γ entre aqueles em uso de ARVs. Contudo, diferentemente do presente estudo, esses autores não identificaram uma expressão de mais altos níveis de IL-10 após o uso dos ARVs. Eles apenas encontraram níveis de IL-10 significativamente mais altos em indivíduos com HIV comparados ao grupo controle composto de não-infectados pelo vírus ($p = 0,001$).

Outro estudo em pacientes com HIV, sem incluir gestantes, realizado por Orsilles et al. (2006), analisando o perfil da IL-2 e IL-10 antes e após o uso de ARVs, não encontrou diferenças significativas entre os níveis de IL-10 antes e após a terapia, independente dos níveis de viremia e linfócitos T CD4⁺. Contudo, estes autores encontraram níveis de IL-2 significativamente mais altos entre aqueles sem usar terapia ($p < 0,05$) e com níveis de linfócitos T CD4⁺ mais altos (≥ 200 células/ mm³), o que reflete provavelmente uma maior resposta inflamatória em estágios mais precoces da infecção pelo HIV.

Levando-se em conta os poucos estudos envolvendo gestantes com HIV, não parece haver consenso sobre o perfil considerado padrão de citocinas nesta condição. Para Alonso et al. (2000), que estudaram 26 gestantes com HIV usando esquema de ARVs apenas com zidovudina, o uso deste ARVs levaria a um aumento significativo de citocinas do tipo Th2 e redução das citocinas tipo Th1. Fiore et al. (2006) defendendo a hipótese de que uma resposta tipo Th2 é protetora para a gestação transcorrer com sucesso, mensurou os níveis de IL-2

(citocina do tipo Th1) e IL-10 em três momentos ao longo da gestação em uma amostra de 49 gestantes com HIV. Esses pesquisadores demonstraram que o uso de ARVs induzia um aumento dos níveis séricos de IL2 e diminuição de IL-10 ao longo do tempo, apesar deste perfil não ter sido associado significativamente ao risco de prematuridade. O presente estudo está parcialmente compatível com os resultados destes autores, já que aqui foi encontrado, com o uso dos ARVs, um aumento dos níveis de IFN- γ , citocina de comportamento semelhante à IL-2, embora não tenha sido estatisticamente significativa a diferença antes e depois dos ARVs. Entretanto, contrariamente ao estudo de Fiore et al. (2006), foram encontrados níveis mais altos de IL-10 após os ARVs, enquanto estes autores observaram aumento desta citocina com o uso dos ARVs. Este referido estudo está de acordo com um outro o que encontraram Pornprasert et al. (2009), avaliando várias citocinas em culturas de placentas de 61 mulheres com HIV. Estes autores apontaram que havia um aumento significativo na expressão da IL-10 entre aquelas que usaram ARVs, havendo uma diferença nos níveis desta citocina de acordo com o tipo e a duração do esquema utilizado. Aqui, neste estudo, como todas as gestantes haviam utilizado o mesmo esquema de ARVs recomendado como primeira escolha no Brasil, segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2010), composto por zidovina, lamivudina e lopinavir com ritonavir, não foi possível verificar diferenças da resposta da IL-10 ou do IFN- γ de acordo com o esquema de ARVs utilizados. Um outro estudo realizado por Faye et al. (2007), avaliando várias citocinas em culturas de 22 placentas de mulheres com HIV, que haviam usados variados esquemas de ARVs, encontrou achados em parte similares aos do presente estudo. Quanto à IL-10, houve uma tendência a altos níveis entre as placentas de mulheres com HIV em uso de ARVs, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa comparada ao grupo controle (placentas de mulheres sem a infecção). Já em relação ao IFN- γ , os níveis encontrados pelos autores acima referidos (Faye et al., 2007), foram muito baixos em ambos os grupos (placentas de mulheres com e sem a infecção pelo HIV). Neste aspecto, os resultados foram diferentes do aqui encontrado, onde aumentou também o IFN- γ . Entretanto, estes autores não puderam comparar os níveis mensurados antes e após o uso dos ARVs para permitir avaliar a resposta das citocinas ao uso dos ARVs, o que dificulta esse tipo de comparação.

Comparado com o estudo de Bento et al. (2009), que dosaram várias citocinas no plasma de gestantes com HIV, em relação ao comportamento da IL-10 após uso de ARVs, este estudo aqui discutido, encontrou resultados similares ao destes autores mencionados. Aqui foram encontrados aumentos tanto nos níveis de IL-10 como de IFN- γ após o uso dos ARVs tendo sido significativo este aumento apenas em relação à IL-10 ($p= 0,00157$). Bento et

al. (2009), por sua vez, demonstraram níveis plasmáticos da IL-10 significativamente mais altos entre as 26 mulheres por eles estudadas que usaram ARVs na gestação comparados àquelas que não usaram ($p = 0,031$) independente da resposta virológica ao esquema. Porém, surpreendentemente, ao dosarem a IL-10 *in vitro*, nas mesmas mulheres, utilizando sobrenadantes de culturas de células T policlionalmente ativadas, não houve diferença significativa entre o grupo com e sem o uso de ARVs que respondeu virológicamente aos medicamentos. Porém, encontrou-se aumento significativo da IL-10 *in vitro* apenas entre os não-respondedores aos ARVs, que foi um pequeno grupo de 7 pacientes. Quanto ao IFN- γ , esses mesmos autores demonstraram aumento significativo desta citocina e outras de efeito pró-inflamatório apenas entre um subgrupo de 7 pacientes que usaram ARVs sem ter apresentado resposta virológica. Desta forma, foi apontado por eles um aumento da resposta inflamatória expressa pelos altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o IFN- γ , correlacionado à presença de replicação viral ativa. Enquanto, por outro lado, apontaram que o uso dos ARVs induz aumento significativo da produção sistêmica de IL-10 (BENTO et al., 2009).

7.6 Limitações do Estudo

O total de mulheres estudadas ao final deste trabalho foi de 108 mulheres. No G1, grupo principal do estudo, houve um total de 15 perdas e exclusões, portanto, caso não houvesse acontecido as perdas o G1 deveria ter um total de 45,5% participantes a mais do que as mulheres que foram incluídas. Chamou a atenção também o fato de que 26,6% das perdas (4/15) ocorreram porque as mulheres não retornaram ao serviço, apesar de terem sido realizadas buscas ativas por telefone, contato este previamente autorizado pelas participantes. Esta busca ativa foi realizada pela própria pesquisadora responsável por este trabalho, já que a equipe do SAE, diante de suas intensas atribuições não tem condições de realizar de rotina este tipo de procedimento, além de colocar em risco a questão do sigilo do diagnóstico.

Foi possível constatar, através das informações do diário de campo da pesquisa, que essas mulheres durante o contato telefônico, mencionavam que não estavam aceitando bem a idéia da gestação e muito menos da infecção pelo HIV. Segundo Carvalho e Piccinini (2006), a infecção pelo HIV, por si só, representa um choque emocional profundo e isto toma uma dimensão ainda maior no contexto de uma gestação. Esses mesmos autores, ao estudarem um grupo de gestantes com HIV, buscando entender seus sentimentos, pontuaram como sentimentos no contexto da gestação com infecção pelo HIV diversos tipos de medos. Dentre esses medos, encontram-se o medo diante dos procedimentos a serem realizados no parto, o

medo da ocorrência da infecção no bebê, o medo da morte do bebê, o medo da própria morte, o medo de não poder ver o crescimento do filho(a) e a culpa. Para Coelho e Motta (2005), que analisaram, através de um estudo qualitativo, as inquietações e dificuldades vividas por gestantes infectadas pelo HIV, o desespero é a primeira reação diante da revelação do diagnóstico vivenciado por gestantes em tais situações. Os sentimentos de culpa, sentido pela questão de se tratar de uma infecção que poderia ter sido evitada, além da dualidade entre a vida que está gerando e o estigma da sua própria morte, por uma doença que não tem cura, levam a uma desorganização da trajetória existencial e do emocional das gestantes (COELHO; MOTTA, 2005). Tudo isso, pode gerar a negação da doença, a falta de auto-estima e de auto-cuidado, apontados por Cechim, Perdomini e Quaresma (2007) como alguns dos múltiplos fatores de fundamental importância, que acabam afetando a adesão ao acompanhamento e à profilaxia da transmissão vertical por gestantes com HIV.

Vale ressaltar que dentre as perdas da amostra deste estudo, 13,3% (2/15), das pacientes saíram da pesquisa por conta de terem descontinuado o uso dos ARVs na gestação. Embora o Ministério da Saúde do Brasil afirme, em seu documento de Recomendações para a Profilaxia da TV do HIV, que o uso de ARVs na gestação seja relativamente bem tolerado e sendo pouco frequentes e geralmente transitórias as reações adversas, raramente determinando sua interrupção do uso de tais medicamentos (BRASIL, 2010), alguns outros motivos devem ser considerados em relação às falhas na adesão ao uso dos ARVs na gestação. Alguns autores afirmam que a problemática da não-adesão à profilaxia no pré-natal é multifatorial e envolvem questões que vão além das alterações na farmacocinética e farmacodinâmica que podem alterar a biodisponibilidade das drogas no organismo da mulher, na vigência das alterações fisiológicas da gravidez. As dificuldades em lidar com o impacto emocional que pode ocorrer, principalmente se o diagnóstico é recebido durante a gestação pode levar a reações como a negação da doença, que prejudica a adesão à profilaxia. Esta reação de negação vem associada à falta de interesse da gestante pelo acompanhamento, que muitas vezes vem associada à deficiência financeira para manter os deslocamentos até o serviço para atendimento. Evidenciam-se ainda as falhas na rede de apoio familiar, gerando dificuldades para cuidar dos outros filhos enquanto a mulher se ausenta para realizar seu acompanhamento e receber as medicações; a falta de condições financeiras para o transporte até o serviço de saúde; as dificuldades de comunicação com os profissionais de saúde, gerando a falta de conhecimento sobre a doença; e o medo de serem descobertas como soropositivas e discriminadas pela sociedade (CECHIM; PERDOMINI; QUARESMA, 2007).

Vale ressaltar ainda que, frequentemente, o início dos ARVs pode representar o primeiro contato da mulher com a presença do vírus, funcionando como um “choque de realidade” (COELHO; MOTTA, 2005), essencialmente diante daquelas que ainda estão na fase de negação da doença ou com dificuldades de aceitar uma gravidez não planejada. Ou ainda, para aquelas gestantes que não compartilharam com ninguém seu diagnóstico, o uso dos medicamentos ARVs pode expô-la, revelando este diagnóstico diante dos familiares ou das pessoas do seu convívio social. Isso faz com que, muitas vezes, essas mulheres criem estratégias para encobrir seu “segredo” ou passem a assumir atitudes de parar de usar os medicamentos ou ir ao serviço para se manterem na clandestinidade (PREUSSLER; EIDT, 2007).

Por outro lado, mesmo diante das dificuldades, sejam de que tipo for, a maior parte das gestantes que seguem o protocolo recomendado para a profilaxia da TV do HIV na gestação o fazem por acreditarem poder proteger seus filhos da infecção. Portanto, felizmente, existe uma credibilidade por parte das mulheres no potencial de proteção utilizando os ARVs na gestação e a expectativa de ter um filho saudável contribui para melhorar a adesão e prosseguir com sua gravidez de forma menos sofrida, lutando também por sua própria vida (MOURA; PRAÇA, 2006). Todas essas reflexões enfatizam que o olhar sobre a complexidade da infecção pelo HIV ainda necessita de uma abordagem mais ampla, visando a integralidade da assistência, que vai além do seguimento dos protocolos. Carneiro e Coelho (2010) afirmam, quanto a essa questão, que as ações de saúde diante na infecção pelo HIV no ciclo gravídico-puerperal estão focalizadas no cumprimento dos procedimentos técnicos e na administração dos ARVs e que subestima-se a multiplicidade de sentimentos que acompanham as mulheres no enfrentamento do problema.

Voltando-se novamente para os motivos da perda amostral, a prematuridade foi motivo de perda de 13,3% (2/15) das pacientes que saíram da pesquisa por terem entrado em trabalho de parto prematuramente, antes da segunda coleta dos exames. Alguns autores, tais como Fiore et al. (2006), demonstraram que o efeito da utilização de ARVs durante a gravidez pode aumentar o risco de prematuridade e que isto pode ser mediado por citocinas. Estes autores identificaram baixos níveis de IL-10 durante a gravidez, especialmente em mulheres em uso de ARVs que tinham partos prematuros, e também um efeito dominante de IL-2 (uma citocina predominante inflamatória), que pode estar envolvida com o risco de prematuridade. No entanto, estes resultados são controversos, como verificado por Kourtis et al. (2007) que conduziram uma meta-análise com vários estudos abordando a associação entre o uso de medicamentos antirretrovirais durante a gravidez e o risco de prematuridade. As conclusões

desta meta-análise apontaram uma correlação negativa entre o uso de ARVs e parto prematuro em mulheres grávidas com HIV.

Portanto, diante dessas dificuldades associadas às deficiências do Sistema de Saúde, este trabalho foi concluído com uma pequena amostra. Isto caracteriza uma limitação do estudo, o que compromete em parte sua validade e seu poder. Entretanto, conforme ratificado pela revisão sistemática realizada na primeira etapa deste trabalho, existe uma grande lacuna na literatura sobre o HIV, a gestação e a interface com o sistema imunológico, o que reforça a necessidade de novos estudos, valorizando, com isso os resultados aqui alcançados como achados relevantes para um melhor esclarecimento a cerca do tema. Ademais, os poucos estudos que existem foram realizados com pequenas amostras, sem considerar o tempo de infecção pelo HIV e com procedimentos metodológicos bem diversificados, o que dificultou a comparação de seus resultados. Pode-se afirmar também que o presente estudo apontou ainda as inúmeras dificuldades em estudar e realizar seguimento de populações de gestantes com HIV, considerando-se suas vulnerabilidades e especificidades, o que representa um ponto importante a ser levado em conta na elaboração de políticas públicas e nos protocolos de assistência voltados a tais populações.

8 CONCLUSÕES

- a) Permanece uma grande lacuna do conhecimento sobre a correlação entre níveis de citocinas, inclusive a IL-10 e o IFN- γ , e os níveis de linfócitos T CD4⁺ e viremia em gestantes com infecção pelo HIV, expressa pela escassez de estudos na literatura especializada indexada sobre este tema.
- b) O perfil sócio-epidemiológico da população de gestantes com HIV avaliadas neste estudo condiz com o perfil nacional de pauperização da epidemia, que refletiu-se na baixa escolaridade, baixa renda *per capita* e outras condições que aumentam incontestavelmente as condições de vulnerabilidade das mulheres, associada ao freqüente desconhecimento da situação sorológica dos parceiros.
- c) Os níveis de IL-10 em gestantes com HIV revelaram-se mais baixos em relação aos outros grupos estudados, levando a crer que tais condições (gestação e infecção), ao ocorrerem simultaneamente, proporcionam uma tendência à queda nos níveis desta citocina. Levando-se em consideração que esta citocina tenha um efeito provavelmente protetor na gestação, embora não haja consenso sobre isto, a infecção pelo HIV na gestação parece levar a uma “piora” na condição imunológica destas mulheres.
- d) Paralelamente, os níveis de IFN- γ foram mais altos no grupo de gestantes com HIV em relação aos demais grupos de mulheres estudadas, apontando um predomínio de efeito inflamatório neste grupo, pressupondo que a presença desta condição pode ter ativado tal padrão de resposta com uma quebra do paradigma da “gestação como fenômeno essencialmente Th2”.
- e) Não houve impacto significativo das condições sociais das mulheres sobre os níveis de IL-10 e IFN- γ , provavelmente por conta de neste estudo ter-se uma amostra aparentemente homogênea do ponto de vista social, com a maioria das mulheres, em todos os grupos estudados, com precárias condições de vida.
- f) O uso de ARVs pelas gestantes com HIV proporcionaram um aumento significativo apenas dos níveis da IL-10, permitindo considerar a possibilidade desta citocina estar mesmo envolvida no processo de regulação da resposta imune ao uso da terapia, conforme sugerido por alguns autores. Porém, neste revelou-se também uma tendência, embora não significativa, ao aumento dos níveis de IFN- γ entre as gestantes sob uso de tais medicações, o que leva a reforçar a hipótese de que o uso de tais drogas possa induzir resposta

inflamatória em paralelo e assim, possivelmente, predispor a um maior risco de prematuridade entre algumas gestantes nesta condição.

9 RECOMENDAÇÕES

Baseado nas conclusões acima relacionadas, embora representem noções preliminares sobre os aspectos imunológicos da gestação na vigência da infecção pelo HIV, pode-se apontar as seguintes recomendações:

- a) Admitindo-se que o aumento da IL-10 possa ter um efeito protetor sobre o sistema imunológico da gestante com infecção pelo HIV e considerando-se que a concomitância da infecção e gestação faria baixar os níveis desta citocina, pode-se pressupor que futuramente, o emprego de uma imunoterapia com IL-10, como adjuvante dos antirretrovirais utilizados na gestação, poderia ser uma possibilidade. Esta recomendação seria de maior importância para mulheres na fase inicial da gestação, onde predominam as respostas Th1 ou naquelas com dificuldades de adesão aos ARVs.
- b) Todavia, a recomendação acima demanda a realização de estudos com populações maiores de gestantes com infecção pelo HIV, considerando as diferentes etapas da gestação, bem como o tempo da infecção, os subtipos virais, possibilitando correlacionar tais situações com os diversos tipos de citocinas e com a replicação viral e a resposta imunológica diante de condições específicas de infecção.
- c) É mandatório que nos protocolos de recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV, sejam consideradas também as condições de vulnerabilidades sociais e emocionais das mulheres, essencialmente diante da descoberta de um diagnóstico de soropositividade para o HIV durante o período gestacional e o impacto que tais situações provocam na adesão ao seu acompanhamento no serviço de saúde, provendo o suporte necessário às suas especificidades.

REFERÊNCIAS

AAGAARD-TILLERY, K. M.; SILVER, R.; DALTON, J. Immunology of normal pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, Amsterdam, v. 11, p. 279-295, 2006.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, A. Cells and Tissues of adaptative immune system. In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, A. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010a. cap. 3, p. 47-74.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, A. Cytokines. In: ABBAS A. K.; LICHTMAN A. H.; PILLAI A. *Cellular and Molecular Immunology*. Updated 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010b. cap 12, p. 267-302.

ALONSO, R. et al. Antiretroviral treatment induces a shift to type-2 cytokine responses in HIV-1 infected pregnant women. *European Cytokine Network*, Montrouge, v. 11, n. 4, p. 647-653, 2000.

ALUVIHARE V. R.; KALLIKOURDIS M.; BETZ A. G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature Immunology*, v. 5, n. 3, p. 266-271, Mar. 2004.

ALUVIHARE V. R.; KALLIKOURDIS M.; BETZ A. G. Tolerance, suppression and the fetal allograft. *Journal of Molecular Medicine*, Berlin, v. 83, p. 88-96, 2005.

AMARAL, E. et al. Implementação oportuna de intervenções para reduzir a transmissão vertical do HIV: uma experiência brasileira bem sucedida. *Revista Panamericana de Salud Publica*, Washington, v. 21, n.6, p. 357-364, 2007.

ANASTOS K.; GANGE S. J.; LAU B. Association of race and gender with HIV-1 RNA levels and immunologic progression. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, Philadelphia, v.2, p. 218-226, 2000.

APPAY V.; SAUCE D. Immune activation and inflammation in HIV infection: causes and consequences. *The Journal of Pathology*, v.214, p. 231-241, 2008.

ARBUR S. Integrating nonemployment into research on health inequalities. *International Journal of Health Services*, Farmingdale, v. 26, p. 445-481, 1996.

ARIS A. et al. Maternal circulating interferon- γ and interleukin-6 as biomarkers of Th1/TH2 immune status throughout pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, Tokyo, v.34, n.1, p. 7-11, 2008.

ASCHER M. S.; SHEPPARD H.W. A unified hypothesis for three cardinal features of HIV immunology. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, Philadelphia, v. 4, p. 97-98, 1991.

ATASHILI J. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*, London, v. 22, p 1493-1501, 2008.

AYRES J. R. C. M et al. Vulnerability, Human Rights, and Comprehensive Health Care Needs of Young People Living With HIV/AIDS. *American Journal of Public Health*, Washington, v. 96, n.6, p.1001-1006, 2006.

BAETEN J. M. et al. Hormonal contraceptive use, herpes simplex virus infection and risk of HIV acquisition among Kenya women. *AIDS*, London, v.21, p.1771-1777, 2007.

BAKER C. A. et al. CD4 loss of regulatory T cells is associated with persistent viraemia in chronic HIV infection. *Clinical and Experimental Immunology*, Oxford, v. 147, p. 533-539, 2007.

BARTLETT J. G.; GALLANT J. E; PHAM P. A. Laboratory tests. In: BARTLETT J. G; GALLANT J. E.; PHAM P. A. *Medical management of HIV infection*. Johns Hopkins University School of Medicine, Durham: Knowledge Source Solutions, 2009. Cap 2, p.6-46.

BASTOS F. I.; SZWARCWALD C. L. AIDS e Pauperização: principais conceitos e evidências empíricas. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 16 , supl.1, p. 65-76, 2000.

BATTAGLIA M.; GREGORI S.; BACCHETTA R.; RONCAROLO M. G. Tr1 cells: from discovery to their clinical application. *Seminars in Immunology* , Philadelphia, v.18,p. 120-127, 2006.

BEAGLEY K. W.; GOCKEL C. M. Regulation of innate and adaptative immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, Amsterdam, v. 38, p. 13-22, 2003.

BEIGNON A. S et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 115, p. 3265-3275, 2005.

BEIGUELMAN B. A análise da variância. In: BEIGUELMAN B. *Curso Prático de Bioestatística*. 5ª Edição revisada. Ribeirão Preto-SP, FUNPEC Editora, 2006, cap. 6, p.189-219.

BENTO C. A. M. et al. IL-10 secreting T cells from HIV-infected pregnant women downregulate HIV-replication: effect enhanced by antiretroviral treatment. *AIDS*, London, v.23, p. 9-18, 2009.

BENYO D. F; MILES T. M; CONRAD K. P. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabology*, v. 82, p. 1582-1588, 1997.

BERTOLOZZIL M. R. et al. Os conceitos de vulnerabilidade e adesão na Saúde Coletiva. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, São Paulo, v.43, Esp 2, p.1326-30, 2009.

BILLINGTON W. D. The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. Invited Editorial. *Journal of Reproductive Immunology*, Limerick, v. 60, p.1-11, 2003.

BLACKBURN S. D; WHERRY J. IL-10, T cell exhaustion and viral persistence. *Trends in Microbiology*, Cambridge , v. 15, n.4, p. 143-146, 2007.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - AIDS E DST, Brasília, DF: Ministério da Saúde, ano 8, n. 1, sem. epidemiol. 27- 52, jul./dez. 2010; 01-26 sem. epidemiol. jan./jun. 2011. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acesso em: 26 jun. 2012.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO - AIDS E DST, Brasília, DF: Ministério da Saúde, ano 6, n.1, 27-52 sem. Epidemiol., jul/ dez. 2008. Ano 6, n. 1, 1 -26 sem. Epidemiol., jan/ jun 2009. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em 21 de fevereiro de 2011.

BONE R. C. The pathogenesis of sepsis. *Annals of Internal Medicine*, New Jersey, v. 115, p. 457-469, 1991.

BORKOW G.; BENTWICH Z. HIV and helminth co-infection: is deworming necessary? *Parasite Immunology*, Brentwood- CA, v. 28, p. 605-612, 2006.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes*. Brasília, DF, 2007. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 13 ago. 2008.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes*: manual de bolso. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. 172 p. (Série Manuais, n. 46). Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>> Acesso em: 14 fevereiro, 2011.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV*: manual de bolso. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008. (Série A. Normas e manuais técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Programa Nacional de DST e AIDS. *Projeto Nascer*. Brasília, DF, 2003. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 20 out. 2009.

BRENCHLEY J. M. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Medicine*, Washington, v. 12, p. 1365-1371, 2006.

BRITO A. M. et al. Tendência da transmissão vertical da AIDS após terapia antirretroviral no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.40, p.18-22, 2006.

BRITO A. M.; SZWARCOWALD C. L.; CASTILHO E. A. Fatores associados à interrupção do tratamento antirretroviral em adultos com AIDS. Rio Grande do Norte, Brasil, 1999-2002. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 52, n.2, p. 86-92, 2006.

BROCKMAN M. A. et al. IL-10 is up-regulated in multiple cell types during viremic HIV infection and reversibly inhibits virus-specific T cells. *Blood*, Duluth, v. 114, n. 2, p. 346-356, 2009.

BRYSON Y. J. et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v.327, p.1246-1247, 1992.

CAO Y. et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nature Medicine*, Washington, v.3, p. 549-552, 1997.

CARDOSO A. J. C. et al. Infecção pelo HIV entre gestantes atendidas nos centro de testagem e aconselhamento em AIDS. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.41, Supl.2, p.101-108, 2007.

CARNEIRO A. J. S.; COELHO E. A. C. Aconselhamento na testagem anti-HIV no ciclo gravídico-puerperal: o olhar da integralidade. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v.15, Supl 1, p. 1217-1226, 2010.

CARVALHO F. T.; PICCINI C. A. Aspectos históricos do feminino e do maternal e a infecção pelo HIV em mulheres. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v.13, n. 6, p. 1889-1898, 2008.

CARVALHO F. T; PICCININI C. A. Maternidade em situação de infecção pelo HIV: um estudo sobre os sentimentos das gestantes. *Interação em psicologia*, Curitiba-PR , v. 10, n.2, p.345-355, 2006.

CASTELLS M. A sociedade em rede: do conhecimento á ação. In: CASTELLS M; CARDOSO G. A Sociedade em Rede: Do conhecimento à ação política. Imprensa Nacional - Casa da Moeda. 2005, p. 17-31.

CAVALCANTI A. M. S. et al. Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency vírus type 1 in the Northeast Region of Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 102, n.7, p. 785-792, 2007.

CECHIM P. L. ; PERDOMINI F. R. I; QUARESMA L. M. Gestantes HIV positivas e sua não adesão à profilaxia no pré-natal. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v.60, n.5, p.519-523, 2007.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (Estados Unidos). HIV/AIDS Surveillance General Epidemiology. Atlanta, July, 2000. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/hiv/graphics/surveill.htm>>. Acesso em: 10 de agosto de 2008.

CHAOUAT G. et al. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? *International Archives of Allergy and Immunology*, Basel, v. 134, p.93-119, 2004.

CHAOUAT G. The Th1/ Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Seminars in Immunology*, Philadelphia, v. 29, p. 95-113, 2007.

CHERSICH M.F; REES H. V. Vulnerability of women in southern África to infection with HIV: biological determinants and priority health sectors interventions. *AIDS*, London, v. 22, Supl. 4, p. S27-S40, 2008.

- CHUN T. W. et al. AIDS: re-emerge of HIV after stopping therapy. *Nature Medicine*, Washington, v. 401, p. 874-875, 1999.
- CLERICI M.; SHEARER G. M. A TH1/TH2 switch is a critical step in etiology of HIV infection. *Immunology Today*, Barking, v. 14, p 107-111, 1993.
- COELHO D. F; MOTTA M. G. C. A compreensão do mundo vivido pelas gestantes portadoras do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). *Revista Gaúcha de Enfermagem*, Porto Alegre, v.26, n.1, p. 31-41, 2005.
- CONNOR E. M. et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v.331, n.18, p. 1173-1180, 1994
- COOPER E. R. et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, Philadelphia, v. 2, p. 484-494, 2002.
- COUPER KN; BLOUNT DG; RILEY EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *The Journal of Immunology*, Baltimore, v. 180, p. 5771-5777, 2008.
- DHAWANA S. et al. Interferon- γ -Induced Downregulation of CD4 Inhibits the Entry of Human Immunodeficiency Virus Type-1 in Primary Monocytes. *Pathobiology*, Basel, v. 63, p. 93-99, 1995.
- DECRIEN A. Z.; DICHAMP I.; AUDREY V.; HERBEIN G. HIV and inflammation. *Current HIV Research*, v.3, n. 3, p. 243-259, 2005.
- DEKEL N. et al. Inflammation and implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*, Copenhagen, v. 63, p.17-21, 2010.
- DIAMOND D.C. et al. Inhibition of CD4⁺ T cell function by the HIV envelope protein, gp120. *Journal of Immunology*, Baltimore, v. 141, p. 3715-3717, 1988.
- DUNN D. T. et al. Risk of Human Immunodeficiency Virus type-1 transmission through breastfeeding. *The Lancet*, London, v. 340, p.585-588, 1992.
- ELREFAEI M. et al. HIV-Specific IL-10-Positive CD8⁺ T Cells Suppress Cytotoxicity and IL-2 Production by CD8⁺ T Cells. *The Journal of Immunology*, Baltimore, v. 178, n. 5, p. 3265-3271, 2007.
- FAKOYA A. et al. HIV infection alters the production of both type 1 and 2 cytokines but does not induce a polarized type 1 or 2 state. *AIDS*, London, v. 11, p. 1445-1452, 1997
- FARIAS N.; CARDOSO M. R. A. Mortalidade por AIDS e indicadores sociais no município de São Paulo, 1994 a 2002. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 198-205, 2005.
- FARZADEGAN H; HOOVER D. R.; ASTEMBORSKI J. et al. sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *The Lancet*, London, v. 352, nov 7, 1998.

- FAWZI W. et al. Predictors of intrauterine and intrapartum transmission of HIV-1 among Tanzanian women. *AIDS*, London, v.15, p.1157-1165, 2001.
- FAYE A. et al. Characterization of the main placental cytokine profiles from HIV-infected women treated with antiretroviral drugs in France. *Clinical Experimental Immunology*, Oxford, v.149, p. 430-39, 2007.
- FELICIANO K. V. O; KOVACS M. H. Vulnerabilidade programática na prevenção da transmissão materno-fetal da AIDS. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v.2, n.2, p.157-165, 2002.
- FENG Y. et al. HIV-1 entry cofactor; functional cDNA cloning of a seven transmembrane, G-protein-coupled receptor. *Science*, Washington, v. 272, p. 872-877, 1996.
- FINOCCHARIO-KESSLER S. et al. Understanding high fertility desires and intentions among a sample of urban women living with HIV in United States. *AIDS and Behavior*, San Diego, v.14, p. 1106-1114, 2010.
- FIORE J. R et al. Biological correlates of HIV-1 heterosexual transmission. *AIDS*, London, v.11, p. 1089-1094, 1997.
- FIORE S et al. Antiretroviral therapy-associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women. *Journal of Reproductive Immunology*, Limerick, v. 70, p. 143-150, 2006.
- FONSECA M. G. P et al. Aids e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.16, Sup 1, p. 77-87, 2000.
- FONSECA M. G. P. et al. Distribuição social da AIDS no Brasil, segundo participação no mercado de trabalho, ocupação e status sócio-econômico dos casos de 1987 a 1998. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.19, n.5, p.1351-1363, 2003.
- FONTENEAU J. F. et al. Humman Immunodeficiency Virus type-1 activates plasmacytoid dendritic cells and concomitantly induces the bystander maturation of myeloid dendritic cells. *Journal of Virology*, Washington, v. 78, p. 5223-5232, 2004.
- FRIEDMAN R. K. et al. Pregnancy rates and predictors in women with HIV/AIDS in Rio de Janeiro, southeastern Brazil. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.45, n. 2, p.373-381, 2011.
- FUZZI B. et al. HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for obtainment of pregnancy. *European Journal of Immunology*, Weinheim, v. 32, p. 311-315, 2002.
- GARBUGLIA A. R. et al. Dynamics of viral load in plasma and HIV DNA in lymphocytes during highly active antiretroviral therapy (HAART): high viral burden in macrophages after 1 year of treatment. *Journal of Chemotherapy*, Florence, v. 13, n. 2, p. 188-194, 2001.

GARCIA F et al. Long-term CD4⁺ T-Cell response to Highly Active Antiretroviral Therapy according to baseline TCD4⁺ T-cell count. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, Philadelphia, v.36, n.2, p. 702-713, 2004.

GARCIA P. M. et al. Maternal levels of plasma Human Immunodeficiency Virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 341, p.394-402, 1999.

GOLDANI M. Z. et al. Aconselhamento e testagem voluntária para o HIV durante a assistência pré-natal. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.37, n.5, p. 552-558, 2003

GRAY R. H. et al. Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *The Lancet*, London, v. 366, p. 1182-1188, 2005.

GREENBLATT R. M.; HESSOL N. A. Epidemiology and natural history of HIV infection in women. *A guide to the clinical care of women with HIV*. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Service Administration, HIV/AIDS Bureau.2000. Disponível em [http:// www.hrsa.gov/hab](http://www.hrsa.gov/hab). Acesso em 27de julho de 2012.

HANNA N. et al. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *The Journal of Immunology*, Bethesda, v.164, p.5721-5728, 2000.

HILBER A. M et al. Vaginal practices, microbicides and HIV: what do we need to know? *Sexually Transmitted Infections*, London, v. 83, p. 505-508, 2007.

HILL J. A; HAIMOVICI F.; ANDERSON D. J. Products of activated lymphocytes and macrophages inhibit mouse embryo development in vitro. *Journal of Immunology*, Baltimore, v. 139, p. 2250-2254, 1987.

HILL J. A; POLGAR K.; HARLOW B. L; ANDERSON D. J. Evidence of embryo and trophoblast-toxic cellular immune response (s) in women with recurrent abortion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St Louis, v. 166, p. 1044-1052, 1992.

HUNT J. S et al. Soluble HLA-G circulates in maternal blood during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, St Louis, v. 2000, v. 183, p. 682-688, 2000.

IBGE. Nascimento no Brasil: o que dizem as informações? In: _____. *Indicadores Sócio-demográficos e de Saúde no Brasil 2009*. Rio de Janeiro, 2009. (Estudos e Pesquisas. Informação demográfica e Sócio-econômica, n. 25). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/indicsaude.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2012.

ILIFF P. J. et al. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS*, London, v. 19, p. 699-708, 2005.

IMAMI N. et al. Assessment of Type 1 and Type 2 Cytokines in HIV Type 1-Infected Individuals: Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*, New Rochelle-NY, v.15, n. 17, p. 1499-1508, 1999.

- IOANNIDIS J. P. A et al. Perinatal transmission of Human Immunodeficiency Virus type-1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *The Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v.45, p. 539-545, 2001.
- JANEWAY, C. A. et al. Autoimunidade e Transplante. In: JANEWAY CA; TRAVERS P; WALPORT M; SHLOMCHIK. *Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002a. cap. 13, p. 557-558.
- JANEWAY C. A. et al. Falhas no Mecanismo de Defesa do Hospedeiro. In: JANEWAY C. A; TRAVERS P. WALPORT M; SHLOMCHIK. *Imunobiologia. O sistema imune na saúde e na doença*. 2002. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2002b. Cap. 11, p. 451-496.
- JOAO E. C et al. Factors associated with viral load suppression in HIV-infected pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of STD & AIDS*, Reino Unido, v. 23, p. 44-47, 2012.
- JOHANSSON M et al. Semen activates the female immune response during early pregnancy in mice. *Immunology*, Oxford, v.112, p. 290-300, 2004.
- JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. *AIDS Epidemic Update*. Geneve: World Health Organization, Dec. 2007. Disponível em: < <http://www.unaids.org>>. Acesso em: 12 ago. 2008.
- JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. *World AIDS Day Report*. Geneve: World Health Organization, 2011. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2012.
- JORDAN WC; BRUFORD MW. New perspectives on mate choice and the MHC. *Heredity*, Oxford, v. 81, p. 127-133, 1998.
- KANAI T. et al. Human Leukocyte antigen-G-expressing cells differently modulate the release of cytokines from mononuclear cells present in the deciduas versus peripheral blood. *American Journal of Reproductive Immunology*, Copenhagen, v. 45, p. 94-99, 2001.
- KATONA P; KATONA-APTE J. The interaction between Nutrition and Infection. *Clinical Infectious Disease*, Chicago, v. 46, p. 1582-1588, 2008.
- KATZENSTEIN D. A. et al. The Relation of Virologic and Immunologic Markers to Clinical Outcomes after Nucleoside Therapy in HIV-Infected Adults with 200 to 500 CD4 Cells per Cubic Millimeter. *New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v.335, p. 1091-1098, 1996.
- KEDZIERSKA K et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augment phagocytosis of *Mycobacterium avium* complex by on HIV-1 –infected monocytes/macrophages *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v. 181, p. 390-394, 2000 .

KEDZIERSKA K.; CROWE S. M. Cytokines and HIV: interactions and clinical implications. Review. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, v. 12, p. 133-150, 2001.

KEDZIERSKA K; CROWE S. M; TURVILLE S.; CUNNINGHAM A. L. The influence of cytokines, chemokines and their receptors on HIV-1 replication in monocytes and macrophages. *Reviews in Medical Virology*, v. 13, p. 39-56, 2003.

KOCH C. A; PLATT J. L. T cell recognition and immunity in the fetus and mother. *Cellular Immunology*, Orlando, v. 248, p. 12-17, 2007.

KOTLER D. P. Nutritional alterations associated with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, Philadelphia, v. 25, suppl.1, p: S81-S87, 2000.

KOURTIS A. P et al. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS*, London, v. 21, p. 607-15, 2007.

KONOPKA CK et al. Perfil clínico e epidemiológico de gestantes infectadas pelo HIV em um serviço do sul do Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 32, n.4, p. 184-190, 2010.

KUHN L et al. Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum Human Immunodeficiency Virus transmission and consequences for disease progression in infected children. *The Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v.179, p. 52-58, 1999.

KUHN L et al. High Uptake of exclusive breastfeeding and reduced early post-natal HIV transmission. *Plos One Clinical Trials*, Bélgica, v.2, n.12, p. 1363-1379, 2007.

LEVY Y et al. Effects of interleukin-2 therapy combined with Highly Active Antiretroviral Therapy on immune restoration in HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *AIDS*, London, v. 17, p. 343-351, 2003.

LOSINA E. et al. Racial and sex disparities in life expectancy losses among HIV-infected persons in the United States: impact of risk behavior, late initiation and early discontinuation of Antiretroviral Therapy. *Clinical of Infectious Diseases*, Chicago, v.49, p. 1570-1578, 2009.

LUPPI P. et al. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. *Journal of Leukocyte Biology*, New York, v.72, p. 874-84, 2002.

MAGDER L. S. et al. Risk factor for in utero and intrapartum transmission of HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, Philadelphia, v.38, n.1, p. 87-95, 2005.

MANDELBROT L. et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency Virus type-1: the French perinatal cohorts. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, St. Louis, v.175, p.661-667, 1996.

MARSDEN M. D.; ZACK J. A. Eradication of HIV: current challenges and new directions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, London, v. 63, p. 7-10, 2008.

MAYAUX M. J. et al. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency Virus type-1: the French Perinatal Cohort Studies. *Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v.175, p. 172-175, 1997.

MAYAUX M. J. et al. neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 275, p. 606-610, 1996.

MAYNARD C. L.; WEAVER C. T. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T cell-mediated immune regulation. *Immunological Reviews*, Copenhagen, 226, p. 219-233, 2008.

MCMICHAEL A. J et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nature Reviews/ Immunology*, London , v.10: 11-23, 2010.

MEDAWAR P. B: Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symposia of the Society Experimental Biology*, Cambridge, v. 7, p. 320-338, 1953.

MEHTA S. et al. Potencial factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*, London, v.11, p.1665-1670, 1997.

MEIRA D. A. et al. Nível sérico de citocinas como indicadores da fase evolutiva em indivíduos com infecção pelo HIV-1, doentes ou não. *Jornal Brasileiro de AIDS*, v.1, p. 17-27, 2000.

MEIRA D. A. et al. Correlations between cytokine serum levels, number of CD4+ T cells and viral load in HIV-infected individuals with and without antiretroviral therapy. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, Botucatu, v.10, n.3, p. 293-310, 2004.

MEIRA D. A. et al. Assessment of cytokines values in serum by RT-PCR in HIV-1 infected individuals with and without highly active anti-retroviral therapy (HAART). *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, Botucatu, v.14, n.4, p. 685-702, 2008.

MICHELON T. et al. Imunologia da gestação. *Revista da AMRIGS*, Porto Alegre, v 50, n. 2, p. 145-151, 2006.

MINKOFF H. et al. Pregnancies resulting in infants with acquired immune deficiency syndrome or AIDS related complex. *Obstetrics and Gynecology*, New York, v. 86, n. 6, p. 886-891, 1995.

MIOTTI P. G. et al. HIV transmission through breastfeeding. A study in Malawi. *Journal of American Medical Association*, Chicago, v. 282, p. 744-749, 1999.

MISUTA N. M. et al. Sorologia anti-HIV e aconselhamento pré-teste em gestantes na região noroeste do Paraná, Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v.8 n.2, p. 197-205, 2008.

MOCELLIN S. et al. The dual role of IL-10. *Trends in Immunology*, Oxford, v. 24, n.1, p. 36-43, 2003.

MOLDENHAUER L. M. et al. Cross-presentation of male seminal fluid antigens elicits T cell activation to initiate the female immune response to pregnancy. *Journal of Immunology*, Baltimore, v.182, p. 8080-8093, 2009.

MONTEIRO C. A. Fome, Desnutrição e Pobreza: além da Semântica. *Saúde e Sociedade*, São Paulo, v.12, n.1, p.7-11, 2003.

MOR G. ; CARDENAS I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *American Journal of Reproductive Immunology*, Copenhagen, v. 63, p. 425-433, 2010.

MOR G. et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of The New York Academy of Science*, New York, v. 1221, p.80-87, 2011.

MOR G. Inflammation and pregnancy. The role of toll-like receptors in trophoblast-immune interaction. *Annals of New York Academy of Science*, New York, v. 1127, p. 121-128, 2008.

MORIMURA M. C. R. et al. Frequência de testagem rápida para o HIV durante a admissão para o parto em puérperas no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v.6, supl. 1, p. S69-S76, 2006.

MOURA E. L.; PRAÇA N. S. Transmissão vertical do HIV: expectativas e ações da gestante soropositiva. *Revista latino-Americana de Enfermagem*, São Paulo, v.14, n.3, p.405-413, 2006.

MOUSSA M. et al. Placental cytokine and chemokine production in HIV-1-infected women: trophoblast cells show a different pattern compared to cells from HIV-negative women. *Clinical and Experimental Immunology*, Oxford, v. 125, p. 455-64, 2001.

MULLINS J. I; KOVACS C.; FAUCI A. S. HIV-infected individuals receiving effective antiviral therapy for extended periods of time continually replenish their viral reservoir. *The Journal of Clinical Investigation*, New York, v. 115, n. 11, p. 3250-3255, 2005.

MURPHY S. P. et al. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biology of Reproduction*, Madison, v. 80, p. 848-859, 2009.

NAHMIAS A. J.; KOURTIS A. P. The great balancing acts. The pregnant woman, placenta, fetus and infectious agents. *Clinics in Perinatology*, Philadelphia, v. 24, p. 497-521, 1997.

NARCISO A. M. S; PAULILO M. A. S. Adesão e AIDS: alguns fatores intervenientes. *Revista de Serviço Social de Londrina*, Londrina, v.4, n.1, p.27-43, jul/dez, 2001.

NASCIMENTO A. M. G.; BARBOSA C. S.; MEDRADO B. Mulheres de Camaragibe: representação social sobre a vulnerabilidade feminina me tempos de AIDS. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v.5, n.1, p. 77-86, 2005.

NEMES M. I. B et al. Avaliação da qualidade da assistência no programa de AIDS: questões para a investigação em serviços de saúde no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 20, Supl. 2, p.S310-S321, 2004.

NEVES C.; MEDINA J. L.; DELGADO J. L. Alterações Endócrinas e Imuno-modulação na Gravidez. *Arquivos de Medicina*, Porto , v.21, n.5/6, p. 175-182, 2007.

NUNES C. L. X. et al. Características clinicoepidemiológicas de um grupo de mulheres com HIV/AIDS em Salvador-Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v.37, n.6, p. 436-440, 2004.

OLIVEIRA M. I. C et al. Resultado do teste rápido anti-HIV após o parto: uma ameaça à amamentação ao nascimento. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 44, n 1, p. 60-69, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Global Summary of AIDS Epidemic 2009*. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/data/2009_global_summary.png>. Acesso em: 27 dez. 2010.

ORSILLES M. A. et al. IL-2 and IL-10 serum levels in HIV-1-infected patients with and without active antiretroviral therapy. *Journal Compilation APMIS*, Denmark, v. 114, p. 55-60, 2006.

OSTENSEN M., FORGER F.; VILLIGER P. M. Cytokines and pregnancy in rheumatic disease. *Annals of The New York Academy of Science*, New York, v. 1069, p. 353-363, 2006.

PADILHA P. C. et al. Associação entre o estado nutricional pré-gestacional e a predição do risco de intercorrências gestacionais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 29, n. 10, p: 511-518, 2007.

PADOIN A. M. M.; SOUZA I. E. O.; PAULA C. C. Cotidianidade da mulher que tem HIV/AIDS: modo de ser diante da (im)possibilidade de amamentar. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, Porto Alegre, v. 31, n.1, p. 77-83, 2010.

PAGANO M.; GAUVREAU K. Métodos não-paramétricos. In: PAGANO M.; GAUVREAU K. *Princípios de Bioestatística*. Tradução da 2. ed. Norte-Americana, São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004, cap. 13, p.269-289.

PALACIOS R. et al. Short-term antiretroviral therapy to prevent mother-to-child transmission is safe and results in a sustained increase in CD4 T-cell counts in HIV-1 infected mothers. British HIV Association, *HIV Medicine*, London, v.10, p.157-162, 2009.

PAOLINO B. M. et al. Produção de interleucina-10 na gestação reduz a taxa de replicação do HIV-1 em culturas de linfócitos maternos. *Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 393-400, 2005.

PARKER R.; CAMARGO Jr. K.R. Pobreza e HIV/AIDS: aspectos antropológicos e sociológicos. *Cadernos de. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 16, Sup 1, p. 89-102, 2000.

PATEL D. et al. Time to undetectable viral load after Highly Active Antiretroviral Therapy among HIV-infected pregnant women. *Clinical of Infectious Disease*, Chicago, v. 44, p.1647-1656, 2007.

PATROCLO M. A. A; MEDRONHO R. A. Evolução da contagem de células T CD4⁺ de portadores de AIDS em contextos socialmente desiguais. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.23, n.8, p. 1955-1963, 2007.

PEREIRA A. C. et al. Imunidade na gestação normal e na paciente com Lupus eritematoso Sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v.45, n.3, p. 134-140, 2005

PICINNI M. P. et al. Role of hormone-controlled Th1 and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *Journal of Neuroimmunology*, Amsterdam, v. 109, p. 30-33, 2000.

PILCHER C. D. et al. Amplified transmission of HIV-1: comparison of concentration in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS*, London, v. 21, p. 1723-1730, 2007.

PORNPRASERT S. et al. Higher Placental Anti-Inflammatory IL-10 Cytokine Expression in HIV-1 Infected Women Receiving Longer Zidovudine Prophylaxis Associated with Nevirapine. *Curret HIV Research*, v. 7, n. 2, p. 211-217, 2009.

PREUSSLER G. M. I; EIDT O. R. Vivenciando as adversidades do binômio gestação e HIV/AIDS. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, Porto Alegre, v.28, n.1, p.11-125, 2007.

PRICE P. et al. A T2 cytokine environment may not limit T1 response in human immunodeficiency virus patients with a favourable response to antiretroviral therapy. *Immunology*, Oxford, v. 119, p. 74-82, 2006.

QUINN T. C. et al. Viral load and heterosexual transmission of Human Immunodeficiency Virus type-1. Rakai Project Study Group. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 342, p. 921-929, 2000.

RAGHUPATHY R. Pregnancy: success and failure within the Th1 /Th2/ Th3 paradigm. *Seminars in Immunology*, Philadelphia v.13, p. 219-227, 2001.

REGIDOR D. L. et al. Effect of Highly Active antiretroviral therapy on biomarkers of B-lymphocyte activation and inflammation. *AIDS*, London, v. 25, p. 001-012, 2011.

REYNOLDS S. J. et al. High rates of syphilis among STI patients are contributing to the spread of HIV-1 in India. *Sexually Transmitted Infections*, London, v. 82, p. 121-126, 2006.

REYNOLDS S. J. et al. Recent herpes simplex virus type 2 infection and risk of Human Immunodeficiency Virus type 1 acquisition in India. *Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v. 187, p. 1513-1521, 2003.

RIZZO R. et al. The HLA-G genotype is associated with IL-10 levels in activated PBMC. *Immunogenetics*, New York, v. 57, p. 172-181, 2005.

ROBERTSON S. A. Seminal plasma and male factor signaling in the female reproductive tract. *Cell and Tissue Research*, Berlin, v.322, p.43-52, 2005.

ROBERTSON S. A. Seminal fluid signaling in the female reproductive tract: lessons from rodents and pigs. *Journal of Animal Science*, Champaign, v. 85, p. E36-E44, 2007.

ROBERTSON S. A. Immune regulation of conception and embryo implantation- all about quality control? *Journal of Reproductive Immunology*, Limerick, v. 8, n. 5, p. 51-57, 2010.

ROMANELLI R. M. C et al. Perfil das gestantes infectadas pelo HIV atendidas em pré-natal de alto risco de referência de Belo Horizonte. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v.6, n.3, p. 329-334, 2006.

RONCAROLO M. G. et al. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunological Reviews*, Copenhagen, v. 212, p.28-50, 2006.

RONCAROLO M. G.; LEVINGS M. K. The role of different subsets of T regulatory cells in controlling autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, London, v.12, p. 676-683, 2000.

ROSENBERG Z. F.; FAUCI A. S. Immunopathogenesis of HIV infection. *The FASEB Journal*, Bethesda, v.5, 2382-2390, 1991.

SAKAGUCHI S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annual Review of Immunology*, Palo Alto, v. 22, p. 531-562, 2004.

SANTOS N. J. S et al. Contexto de vulnerabilidade para o HIV entre mulheres brasileiras. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 25, supl. 2, p. S321-S333, 2009.

SANTOSO D. I. et al. Localization of indoleamine 2,3—dioxygenase and 4-hydroxynonenal in normal and pre-eclamptic placentae. *Placenta*, London, v. 23, p. 373-379, 2002.

SARAFANA S. et al. Aspectos da imunologia da gravidez. *Acta Medica Portuguesa*, Lisboa, v. 20, p. 355-358, 2007.

SARNI R. O. S et al. Micronutrientes e sistema imunológico. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, São Paulo, v.33, n.1, p. 8-13, 2010.

SATYARAJ E. Emerging paradigms in Immunonutrition. *Topics in Companion Animal Medicine*, New York, v.26, n.1, 2011.

SCHINDLER M. et al. Nef-mediate suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1. *Cell*, Cambridge, v. 125, p. 1055-1067, 2006.

SEIDLIN M et al. Heterosexual transmission of HIV in a cohort of couples in New York city. *AIDS*, London, v. 7, p. 1247-1254, 1993.

SILVA N. E. K.; ALVARENGA A. T.; AYRES J. R. C. M. AIDS e gravidez: os sentidos risco e o desafio do cuidado. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.40, n.3, p. 474-481, 2006.

SILVA R. M. O; ARAÚJO C. L. F.; PAZ F. M. T. A realização do teste anti-HIV no pré-natal: os significados para a gestante. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 630-636, 2008.

SMITH C et al. The potencial for CD4 cell increases in HIV-positive individuals who control viremia with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, London, v. 17, p. 963-969, 2003.

SODORA D. L.; SILVESTRI G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS*, London, v. 22, p. 439-446, 2008.

SOMERSET D. A et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology*, Oxford, v.112, n. 1, p.38-43, 2004.

SOUFIAN S. et al. No evidence of the Th1 to Th2 cytokine shift during the course of HIV infection. *Iran Journal of Pathology*, Tehran , v. 7, n. 2, 2012.

SOUZA Jr. P. R. B et al. Infecção pelo HIV durante a gestação: Estudo-Sentinela Parturiente, Brasil, 2002. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.38, n.6, p. 764-772, 2004.

SPERLING R. S. et al. Maternal viral load, zidovudine treatment and the risk of transmission Human Immunodeficiency Virus type-1 from mother to infant. *Nature Medicine*, New York, v.335, p.1621-1629, 1996.

STERLING T. R. et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *The New England Journal of Medicine*, Massachussets, v. 344, n. 10, 2001.

STYLIANOU E. et al. IL-10 in HIV infection: increasing serum IL-10 levels with disease progression: down-regulatory effect of potent anti-retroviral therapy. *Clinical Experimental Immunology*, Oxford, v.116, p. 115-120, 1999.

SUTTAJIT M. Advances in nutrition support for quality of life in HIV/AIDS. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, Taiwan, v.16, supl. 1, p. 318-322, 2007.

SZEKERES-BARTHO J., WEGMANN T. G. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the TH1/TH2 balance. *Journal of Reproductive Immunology*, Limerick, v. 31, n. 1, p. 81-95, 1996.

TAQUETTE S. R. Doenças Sexualmente Transmissíveis em adolescentes femininas de comunidades pobres do município do Rio de Janeiro: incidência e diferenças de raça/cor na vulnerabilidade às DST/AIDS. *Adolescência & Saúde*, Rio de Janeiro, v.8, n.3, p.18-26, jul/set., 2011.

TAQUETTE S. R.; VILHENA M. M.; PAULA M. C. Doenças Sexualmente Transmissíveis e gênero: um estudo transversal com adolescentes do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 282-290, 2004.

TAQUETTE S. R.; RUZANY M. H.; RICARDO I.; MEIRELLES Z. Relacionamento violento na adolescência e risco de DST/AIDS. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, p. 1437-1444, 2003.

TESS B. H. et al. Breastfeeding, genetic, obstetric and others risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. *AIDS*, London, v.12, p.513-520, 1998.

THOMAS A. M.; MKANDAWIRE S. C. The impact of nutrition on physiologic changes in persons who have HIV. *Nursing Clinics of North America*, Philadelphia, v. 41, p. 455-468, 2006.

TORRES H. G.; FERREIRA M. P.; DINI N. P. Indicadores Sociais: por que construir novos indicadores como o IPRS. *São Paulo em Perspectiva*, São Paulo, v.17, n. 3-4, p. 80-90, 2003.

TOWNSEND C. L. et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*, London, v. 22, n. 8, p 973-981, 2008.

VAN DE PERRE P. et al. Post-natal transmission of Human Immunodeficiency Virus type-1 from mother to infant: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *The New England Journal of Medicine*, Massachussets, v. 325, p. 593-598, 1991.

VASCONCELOS, A. L. R.; HAMANN, E. M. Por que o Brasil ainda registra elevados coeficientes de transmissão vertical do HIV? Uma avaliação da qualidade da assistência prestada a gestantes/ parturientes infectadas pelo HIV e seus recém-nascidos. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v. 5, n.4, p.483-492, 2005.

VERMELHO L. L.; SIMÕES-BARBOSA R. H.; NOGUEIRA A. S. Mulheres com AIDS: desvendando histórias de risco. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.15, p. 369-379, 1999.

VIEIRA A. C. B. C et al. Prevalência de HIV em gestantes e transmissão vertical segundo perfil socioeconômico, Vitória, ES. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.45, n.4, p. 644-651, 2011.

VIEIRA, S. Testes não-paramétricos. In: VIEIRA, S. *Bioestatística: tópicos avançados*. 2 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 2, p. 12- 50.

VILELLA W. O impacto social e econômico do HIV/ AIDS no Brasil. In: PITANGUY J.; MOTA A. *Os novos desafios da responsabilidade política*. Cidadania, Estudo, Pesquisa, Informação e Ação, Rio de Janeiro: Cadernos Fórum Civil, 2005, ano 7, n.6, p.79-95.

VITTINGHOFF E. et al. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v.150, n.3, p.306-311, 1999.

WANG C. C.; REILLY M.; KREISS J. K. Risk of HIV infection in oral contraceptive pill users: a meta-analysis. *Journal of Acquire Immunodeficiency Syndrome*, Philadelphia, v. 21, p. 51-58, 1999.

WEGMANN T. G. et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunology Today*, Barking, v.14, n. 7, p. 353-356, 1993.

APÊNDICE A – Artigo de Revisão Sistemática

Cytokine levels and immunological and virological profile in HIV-pregnant women: a systematic review.

Authors: Aletheia Soares Sampaio^{a*}, Ana Lucia Ribeiro de Vasconcelos^a, Clarice Neuenschwander Lins de Moraes^b, Maria de Fátima Militão de Albuquerque^a, Sílvia Maria Lucena Montenegro^b.

^a Department of Public Health, Aggeu Magalhães Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Recife-PE Brazil.

^b Department of Immunology, Aggeu Magalhães Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Recife-PE Brazil

*Corresponding Author : Department of Public Health, Aggeu Magalhães Research Center. Campus of Federal University of Pernambuco, Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ-PE). Av. Prof. Moraes Rego, s/n, 50.670-420, Recife-PE, Brazil. E-mail: aletheia@cpqam.fiocruz.br.
Telephones: 55-81-21012656/ 99650479; Fax: 55-81-21012614.

ABSTRACT:

Brazil has seen a significant increase in the number of cases of HIV infection in women and, consequently, HIV in children due to vertical transmission emerged as a public health problem. In pregnancy, the immune system is modified allowing the "immune tolerance" of the embryo. Some authors have studied the maternal cytokine profile and its correlation with the HIV dynamics replication, however this subject still not clear. This review intends to evaluate studies correlating cytokines in peripheral blood or placenta and HIV viremia or the T-CD4⁺ lymphocytes levels in pregnant women. A systematic review was conducted on LILACS, Medline, Web of Science and EMBASE databases using the descriptors: "pregnancy" and "HIV infections" or "HIV" or "HIV-1" or "AIDS" and "cytokines". A total of 220 studies were found, all from late 1990's, but none on LILACS database. Ten eligible articles were chosen to be reviewed in detail. Seven of those were excluded because they deviate from the review's conducting question. From the three remaining, one found an inverse correlation between Interleukin-10 levels and maternal viral load, but this was not corroborated by the others. The remaining articles could not be compared by a number of reasons: different sites (plasma and placenta), different methodological procedures and different cut-off levels of cytokines. Therefore, the meta-analysis was not feasible. In spite of this, the review could promote a brief discussion involving cytokines, T-CD4⁺ lymphocytes, HIV viremia and antiretroviral drugs, indicating the need for further studies to improve the HIV's protocols for preventing vertical transmission.

Keywords: AIDS, cytokines, HIV, Interleukin-10, pregnancy, review.

1 INTRODUCTION:

In recent years, Brazil has seen a significant increase in the number of cases of HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection in women with a sex ratio of infection which characterize the so-called "feminization" of the epidemic. Consequently, the involvement of women of childbearing age gave rise to more cases in children, mostly due to vertical transmission (VT) of the virus and this has been a problem for public health. In the group below 13 years of age, approximately 85% of AIDS cases (Acquired Immunodeficiency Syndrome) are due to this type of transmission [1]. And the risk of VT are directly related to the levels of maternal HIV viral load [2] [3].

In pregnancy, the functioning of the immune system is altered, both in women infected with HIV as those not infected, to allow for the "immune tolerance" by the maternal organism to the presence of the embryo [4]. The understanding of maternal-fetal interface and its immune paradox persist as a challenge for immunology today, but the knowledge has been expanded over the years. To Nahmias & Kouritis [5], the idea that a pregnant woman becomes globally immunosuppressed to tolerate the presence of fetal "allograft" is "an incomplete theory" and incompatible with the survival of mankind. Currently, a perception is emerging that the combination of a set of maternal and fetal immune factors interacts and even stimulates the growth of the semi-allogenic fetus. So, the fetus would live in a sterile environment and isolated, developing their immune system in an adequate although immature manner, while in parallel the maternal immune system does not reject what it deems "strange" at the same time allowing the development of the fetal immune system [6]. Consequently, additional studies are needed to clarify the mechanisms of complex interactions that occur during pregnancy to maintain the maternal immune system tolerant to paternal antigens expressed by the fetus's major histocompatibility complex [7].

From the immunological point of view, pregnancy is characterized by the stimulation of the innate and adaptive system suppression [8]. For the pregnancy to occur successfully it is necessary that a proper balance of cytokines occur since its early stage. Cytokines are proteins that are produced by many cell types and mediate other cells functions. These proteins play a complex role in influencing individual behavior and interaction of different cell types in the maternal-fetal interface [9]. All these changes are mediated by factors produced by the fetus and the hormonal changes during pregnancy, especially the hormones estrogen and progesterone, which are important modulators of cytokine production [10].

Progesterone, in turn, has immunosuppressive properties and thus, their production at high levels contribute to a successful pregnancy, allowing a change of immune responses with a predominance of anti-inflammatory Th2-type cytokines – like IL(interleukin) -10, IL-13, generating an adequate maternal-fetal interface [11] [12]. It is also known that the presence of estrogen and progesterone decreases the levels of cytokines with predominantly inflammatory effect and increases production of IL-10 by maternal T cells [12]. Therefore, these changes serve to the maternal organism as support for the fetus "immune tolerance" and thus maintaining a healthy pregnancy. It has been demonstrated, *in vitro*, that: the production of Th1 cytokines – IL-2 and IFN- γ (Interferon -Gama) – by peripheral blood mononuclear cells (PBMC), will decrease; the production of Th2 cytokines – IL-4 and IL-10 – will rise, in the pregnancy that develops successfully; and that those changes are typical of the third trimester of pregnancy. Other authors claim that pathological events, which complicate pregnancy, can be associated with increased Th1 cytokines and decreased IL-10 in the first and second trimester of pregnancy [13].

Some authors have studied the maternal cytokine profile and its correlation with the dynamics of HIV replication, with maternal disease progression and vertical transmission of this virus [14] [15], but this correlation needs further clarification. The influence of cytokines that serve to support the polarization of Th1 (inflammatory) /Th2 (non-inflammatory) response in pregnancy, in the presence of HIV infection is still unknown. So far, the characterization of the cytokine profile and its correlation with maternal levels of HIV viral load or the T-CD4⁺ cells count was not very clear. This possible correlation should have an important impact on the risk of VT and progression of maternal HIV infection to "AIDS-disease." This knowledge will probably lead to actions that improve the control of maternal disease, and the use of immunotherapy in the future to prevent VT of HIV, especially during the first trimester of pregnancy.

Therefore, the objective of this review was to evaluate published studies about the correlation between the levels of measured cytokines in peripheral blood or placenta with the levels of HIV viremia or T-CD4⁺ lymphocytes count in pregnant women infected with this virus.

2 MATERIAL AND METHODS:

A systematic literature review was conducted consulting the databases LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences), Medline, Web of Science and EMBASE, where articles were searched nationally and internationally, without restriction of publication period and language. The search was conducted in an integrated way, after consulting the MeSH (Medical Subject Headings), using the following descriptors: "pregnancy" and "HIV infections" or "HIV" or "HIV-1" or "AIDS" and "cytokines". The search was guided by the following question: "Are there any studies in the literature reporting the correlation between levels of cytokines, in peripheral blood or placenta, with the levels of HIV viremia or T-CD4⁺ lymphocytes count, in HIV-infected pregnant women?"

The criteria for selection of the abstracts were previously defined. Articles whose abstracts showed studies cytokines in serum, plasma or placenta, reporting the correlation with their levels with T-CD4⁺ lymphocytes or HIV viremia in pregnant women were considered eligible for being read in full.

Two independent reviewers read the selected literature and a third one was invited when a disagreement occurred. The analysis of agreement between reviewers was intended to fit the criteria for inclusion and exclusion of articles for the proposed revision. Upon completion of reading the abstracts, the studies not directly related to the question driving the review were excluded. The kappa index, using Epi-info version 6.0, was calculated to assess the degree of agreement between reviewers at the time of reading the abstracts.

After the evaluation of the abstracts, the selected articles were read in full independently by the same two reviewers. At that stage it was conducted a data extraction using a spreadsheet, built from a theoretical model originally proposed and adjusted by the informations selected in the articles.

From each selected study the following data was extracted: author, year of publication, study design, population, sample size, inclusion and exclusion criteria, age, level of T-CD4⁺ cells, HIV viral load, levels and method of measurement of cytokines, site of the body where cytokines were measured, gestational age, the author's hypothesis and his conclusion.

The articles read in full were also evaluated for their quality by the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) which is used to evaluate observational studies. The homogeneity among the studies was established according to the studied populations and the sites where the measurements were performed.

3 RESULTS:

From the adopted search strategy 220 studies were located, 64 from Medline, 46 from the Web of Science and 110 from the EMBASE. The majority of them were published after the second half of the 1990s. No article was found in the LILACS database.

The abstracts which were excluded and the reasons for exclusion can be found in Figure 1. A total of 12 articles were selected to be read in details, seven out of those were from the Web of Science and the other five from Medline. The kappa index, assessing agreement between the two readers in the selection of abstracts was 0.7169 with a p-value = 0.0001 and an error = 0.123.

The extraction of data from each article was also performed independently by each reviewer. At this stage another two articles were identified as duplication, representing in fact a partial result from another two already selected studies. Therefore, a total of 10 articles were read in full, but only three remained in the review because they met the inclusion criteria. The characteristics of these three studies are summarized in Table 1. At this stage of analysis the agreement between reviewers was complete (kappa index = 1.0)

These three studies evaluated cytokines measured in plasma – Bento *et al.* (2009) [15] – or placenta – the other two – from pregnant women infected with HIV and reported the correlation between their levels with viral load (VL) or T-CD4⁺ cells count. All these studies had comparison group of women not infected with HIV. But, as can be seen in Table 1, the time of HIV infection and the study design was not reported in any of the selected articles.

The exact values of cytokines found by Bento *et al.* (2009) [15] were not explicit; these authors demonstrated the values by using graphs. However, it is possible to observe that the values vary from zero to 800 pg/ml. In that study a correlation, statistically significant, was found only between the levels of IL-10, a predominantly anti-inflammatory cytokines, and VL. It was also noted that in the group of pregnant women in use of antiretrovirals therapy (ARVs) there were significantly higher levels of IL-10 than in the group not using this medication. When checking the IL-10 concentration, *in vitro*, the difference between these two groups was

not statistically significant. These authors also measured the levels of cytokines correlating with the levels of VL in culture supernatants of T-lymphocytes and demonstrated high levels of IL-10 related to the *in vitro* viral replication. Then, by blocking the activity of IL-10, these researchers demonstrated to have an ability to increase viral replication, which was three times higher in G1 – pregnant women who had controlled VL (< 80 copies/ml) – and also a significant increase of the following predominantly inflammatory cytokines – IL-1 β (Interleukin-1 Beta), TNF- α (Tumor Necrosis Factor-Alpha) and IFN- γ – in G1 group.

The last two studies, conducted in culture of placenta, showed no statistically significant correlation between the studied cytokines with levels of T-CD4⁺ lymphocytes or VL. However, Faye *et al.* (2007) [16] showed average levels of IL-8 and TNF- α (predominantly inflammatory cytokines), significantly higher, in placentas of women with HIV. These authors also observed an increase tendency of IL-10, above the detection limits, in HIV-infected women taking ARV (64% *versus* 33% in women without HIV) and an increase tendency of IFN- γ for uninfected women (27% *versus* 60% in women with HIV). Checking the correlation between IL-10, IL-8 and TNF- α , a positive correlation was found between TNF- α and IL-8 in the group of HIV-infected women. Regarding the levels of the following cytokines – TNF- α , IL-8, INF- γ , IL-10 and IL-16 – no statistically significant correlation was found with the levels of T-CD4⁺ lymphocytes or VL, neither with the used ARVs regimen or the duration of this therapy. In the Moussa *et al.* (2001) [17], the oldest study among those included in this review, the predominant cytokines found were IL-6 and IL-8. These authors do not find a significant production of Th1 cytokine – IFN- γ and IL-12 – or Th2 – IL-4 and IL-13 –, at any moment of culture, except the IL-10 at very low levels.

Figure 1 – Identification and selection of eligible studies.

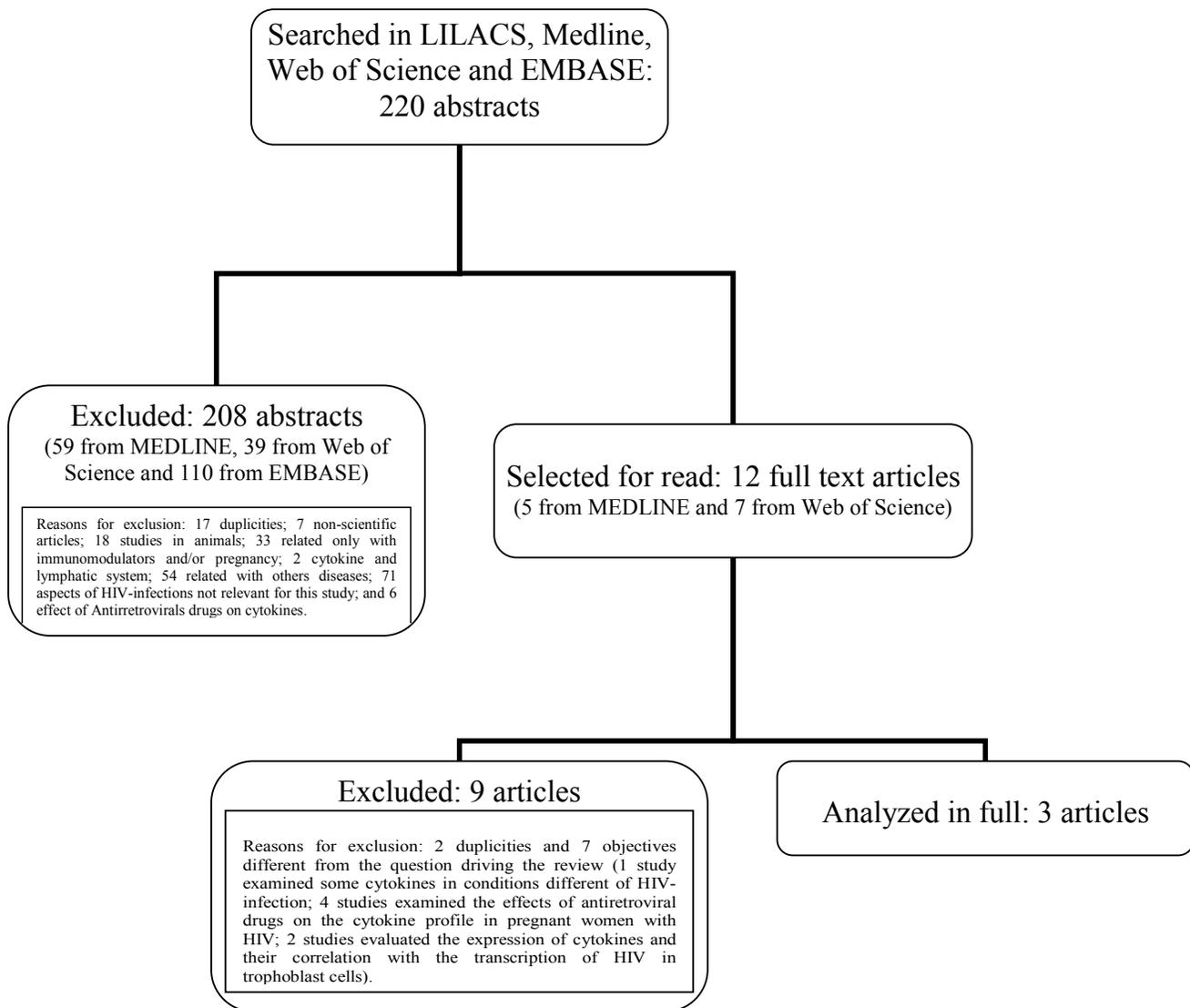


Table 1: Characteristics of studies included in the review.

Authors and year	Place	Design of studies	Objectives	Population and sample	CD4 and VL levels	Cytokines measured	Cytokine's levels	Site and methods	ARVs used in pregnancy	Findings
Bento et al., 2009	Brazil, RJ	Not reported	Assess the impact of immune events related to pregnancy in HIV replication and analyzes its relationship to child transmission.	G1= HIV infected pregnant women with controlled VL (n=32); G2= HIV infected pregnant women with not-controlled VL (n=30); G0= healthy pregnant women (n=15).	CD4 Means (on delivery): G1= 907 cells/ml G2= 597 cells/ml G0= 967 cells/ml G1: CV<80 copies/ml; G2: 450-27.000 copies/ml (RT-PCR)	IL-1 β , TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 and TGF- β .	Not reported in details by the authors	Plasma, ELISA	G1= AZT n=20; AZT+NVP n=6; without ARV n=4. G2= AZT+ NVP n=7; Without ARV n=23.	- Higher levels of IL-10 in women on ART than in the G1 group that did not use ARV. -High levels of IL-10 were significantly correlated with low levels of virus replication - The production of IL-1 β , TNF- α , IFN- γ were correlated with intense viral replication
Faye et al., 2007	France, Paris	Not reported	Assess the impact on the placental cytokine environment of HIV-1 infection and of the ARV drugs used to prevent vertical transmission.	22 placentas from elective cesarean section of HIV-women and 15 placentas of non-infected women.	CD4 Means = 369 cells/ ml (323-445); VL Means = 2,5 log (2,3 - 3,4)	TNF- α , IL-10, INF- γ , IL-16 and IL-8.	TNF-α means: HIV(-) = <20pg/ml HIV(+) = >40pg/ml (p=0,003). IL-10 means: HIV(-) = <10pg/ml HIV(+) = >10pg/ml (p=0,16). INF-γ means: HIV(-) = <0,1UI/ml HIV(+) = >0,1UI/ml (p=0,25). IL-16 means: HIV(-) = <400pg/ml HIV(+) = >400pg/ml (p=0,15). IL-8 means: HIV(-) = <5000pg/ml HIV(+) = >5000pg/ml (p=0,02).	Culture supernatants of the placentas, ELISA.	22 HIV-1 pregnant women: AZT n=9; AZT+ 3TC = 3; AZT+3TC+NVP = 8; AZT+ 3TC+ NVP = 1 Without ARV n=1.	- Tendency to higher average levels of IL-10 in the HIV-positive than in HIV-negative women and low levels of IFN- γ in both groups. - The levels of TNF- α and IL-8 were significantly higher in HIV -positive women -There was no significant correlation between cytokine levels and CD4, VL, ARV and women's age.
Moussa et al., 2001	France, Paris	Not reported	To compare the level of expression of cytokines and chemokines in the placenta of women with and without HIV-1infection and the differential expression level when comparing isolated trophoblast cell cultures.	Placentas of non-infected women n=15; placentas of HIV-women n=15.	CD4 Median = 490 cel/ mm ³ (130-778). VL Median = 1780 copies/ml (<50-12.912)	IL-10, INF- γ , IL-6 , IL-8, TNF- α and IL1- β .	IL-10 means: HIV(-) = 11pg/ml HIV(+) = 0 pg/ml. INF-γ means: HIV(-) and HIV(+) = 0 IL-6 means: HIV(-): 5046pg/ml HIV(+): 14682 pg/ml. IL-8 means: HIV(-): 23689pg/ml HIV(+): 19437pg/ml TNF-α means: HIV(-) = 41pg/ml HIV(+) = 49 pg/ml IL1-β means: HIV(-) = 129pg/ml HIV(+) = 169pg/ml.	Culture supernatants of the placentas, ELISA	All HIV-women were on ARV but the using drug were not mentioned	- There was no significant difference in cytokine profile between placentas from women who are HIV infected or not. - There was no significant secretion of Th2 cytokines, except IL-10 at low levels. - There was no significant correlation between levels of cytokines and CD4 lymphocytes and VL of HIV-infected womens.

Acronyms: VL= Viral Load; CD4= lymphocytes T CD4⁺; ELISA=Enzyme Linked Immunosorbent Assay; RT-PCR= Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction; ARVs= Antiretrovirals; AZT= Zidovudine; 3TC= Lamivudine; NVP= Nevirapine; NfV=Nelfinavir; G1= group 1; G2=group2; G3= Group 3; IL-1 β = Interleukin-one-beta; TNF- α = Necrose Tumoral Factor -alfa, INF- γ = Interferon-gama, IL-4= Interleukin -four; IL-10= Interleukin -ten e TGF- β = Tumoral Growing Factor -beta; . IL-6= Interleukin-six e IL-8= Interleukin-eight; IL1- β = Interleukin-one-beta; IL-16= Interleukin-sixteen.

4 DISCUSSION:

The association of pregnancy with HIV infection presents immunological changes that need to be better understood. In HIV infection, high levels of proinflammatory cytokines (such as IL-1 β , TNF- α and INF- γ) have been observed in earlier stages of the disease, causing the occurrence of persistent immune system activation and feeding the cycle of viral replication in the chronic phase, leading to exhaustion of the immune system and consequently the development of the AIDS [18] [19].

By demonstrating that only three of 220 articles have studied the correlation of the cytokine levels with virological and immunological profile on pregnant women with HIV, this study reveals a large gap in the published literature about that subject. On the other hand, those three studies could not be compared by a number of reasons: different sites (plasma and placenta) studied different methodological procedures and different cut-off levels of cytokines. Thus, the meta-analysis was not feasible.

It is important to point out that the three studies, included in this systematic review, had small sample sizes, which indicates a limitation due to a lower strength of evidence, jeopardizing the external validity of these studies. However, the study that has measured the cytokines in plasma [15] had a much larger sample compared to the two other studies, indicating that a more powerful conclusion in the first study when compared to the others. It is also important to remember that in the study with the smaller sample size [17], there were no significant detection of cytokines, either Th1 or Th2 type, except for low levels of IL-10. Already the other study [16], with a slightly larger sample, showed a tendency to higher levels of IL-10 in the group of pregnant women with HIV compared to those without this infection.

In spite of this, the three studies can promote the following discussion. The use of ARVs probably causes the rise of predominant anti-inflammatory cytokines, like the IL-10. This finding leads to presume that the chronic activation of the immune system, typically of the HIV immunopathogenesis, causes an exacerbated inflammatory response that can possibly be blocked by the high level of IL-10. That was shown by Bento et al (2009) [15] which found significantly higher levels of IL-10 in the group of pregnant women in use of ARVs. Indeed the IL-10 was discovered as an inhibitor of inflammatory cytokines and has among its biological effects the capacity to inhibit the activated macrophages, therefore working like the mediator of the innate immune reactions and cells mediate immunity [20]. This finding was supported by Bento et al (2009) [15] when blocking the activity of IL-10, an increased viral replication was observed, which was three times higher in G1 (pregnant women with VL < 80 copies/ml) and also a significant increase of predominantly inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α and INF- γ) in that group. On the other hand, regarding the inflammatory cytokines, the study of Bento et al. [15] showed that the production of IL-1 β , TNF- α and INF- γ was also associated with an intense HIV replication. These findings are consistent with those shown by Sachdeva et al. [18], one of the 12 selected articles to be read in detail, which assess the immunological protection of mucous membranes and cytokines in plasma of pregnant women with HIV. According to that last study the pregnancy provides some factors that are related with the replication of this virus, such as the activation of T-CD8⁺ cells and the increase of proinflammatory cytokines. However, this statement seems not to be consensual. This last hypothesis was raised during this review by analyzing the study of Moussa et al. [17], which showed no significant difference in the profile of cytokines when comparing women with and without HIV infection, assayed in supernatants of cultured placentas. A different situation was observed by Faye et al. [16] that measured INF- γ in the same way as Moussa et al. [17], and found low levels of this cytokine in both groups. But, nevertheless, the two studies found no significant correlation between cytokine and VL and T CD4⁺ lymphocytes of HIV-infected women. To Zachar et al. [21], who studied 16 types of cytokines in sinciotrofoblast, in order to verify their ability to modulate the transcription of HIV, some of the cytokines could be involved in the stimulation and others in the suppression of this virus. This study showed that TNF- α was the most potent stimulator, followed by IL-1 β , and the INF- α and INF- β that were identified as suppressors. However, that study showed no effect on the transcription activity of HIV with the cytokine TGF- β (Transforming Growth Factor-Beta), IL-1 α (Interleukin-1 Alpha), IL-6, IL-10 and INF- γ [21].

An important finding in the study of Bento et al. [15], was an inverse correlation between levels of IL-10 and maternal VL. These authors demonstrated its association with the use of ARVs. However, this finding was not supported by Faye et al. [16], which found no significant association between the use of ARV drugs and the levels of cytokines studied, including IL-10. Although, by comparing measurements of cytokines at different sites (plasma and supernatant of cultures of placenta), the use of ARV drugs in pregnant women with HIV has presented yet unknown effects on the profile of cytokine. Thus, some authors such as Fiore et al. [22] have shown that the effect of the use of ARVs during the pregnancy could raise the risk of prematurity, and this may be mediated by cytokines. These authors found low levels of IL-10 during pregnancy, especially in women treated with ARV drugs who had

premature births, and also a dominant effect of IL-2 (a predominant inflammatory cytokine) which may be involved with the risk of prematurity. However, these results are still controversial, as verified by Kourtis et al. [23] that conducted a meta-analysis with several studies addressing the association between the use of ARV drugs during pregnancy and the risk of prematurity. The conclusions of this meta-analysis showed a negative correlation between the use of ARV therapy and preterm birth in pregnant women with HIV.

Some authors, such as Andrade et al. [24], investigated the impact of age on the lymphoproliferative response, on the cytokine profile and on viral kinetics, in patients with AIDS in use of ARVs. These authors examined *in vitro*, the above parameters by using polyclonal activators in cells of young adults compared to those over 55 years of age. This study demonstrated a significantly lower cellular immunity in older people, even when there was recovery in the levels of T-CD4⁺ cells to levels similar to those of young people. It is noteworthy that previous studies, such as Grabara et al. [25], had already shown that age determines differences in response to ARVs. These authors showed a deficiency in immune reconstitution, with an average increase in the T-CD4⁺ cells count lower in individuals over 50 years, despite a better virologic response in this group. Although the average age was mentioned in two of the eligible studies [15] [16], the correlation between the profile of cytokines and age was performed in only one of them [16], revealing no statistically significant difference. However, this study has not revealed the “p” value found, nor the statistical method used to measure such correlation.

A limitation of the few published studies in this review was the fact that none of the authors have considered the time of HIV infection. In this sense, it is known that the immunodeficiency associated with progression of HIV infection, leading to a decline in the number of T-CD4⁺ cells and consequently to the stage of AIDS, results from chronic activation of the immune system, a poorly functioning of T cells and macrophages, mediated by the cytokine production [26] [27]. Some authors such as Clerici & Shearer (1993) [28], when studying HIV-infected persons, without pregnancy, had shown that with the progression of the disease there is a change in the Th1-type cytokines profile, leading to a reduction in the production of IL-2 and IFN- γ , and an increased secretion of IL-4 and IL-10, which are predominantly Th2. To Elrefaei et al. [29], both T-CD4⁺ and CD8⁺ cells had been shown to express high levels of IL-10 in individuals with HIV infection and that the production of IL-10, by T-CD4⁺ regulatory cells, suppress *in vitro* the functions of both T-CD4⁺ and CD8⁺ cells. Therefore, if the studies included in this systematic review had considered the time of the HIV infection, maybe an estimation of the stage of immunodeficiency, in accordance with the profile of the cytokine found, could have been perceived.

5 CONCLUSION:

This review showed that many questions about the interaction between HIV and pregnancy remain unanswered. The understanding of changes in the network of cytokines caused by the hormonal changes during pregnancy and by the physiopathology of HIV in the mother should contribute to interventions for controlling maternal morbidity and preventing VT, especially *in utero*. Efforts to develop studies involving groups of pregnant women with HIV, considering the time of maternal infection and the interventions that have been adopted, as well as using larger samples size are needed. Thus, the resulting information can improve the protocols of assistance for this population, such as the use of immunotherapy or vaccine.

Acknowledgments:

Thanks to George Tadeu Diniz for helping with the statistics analysis and to Mégine Carla for helping with the libraries online.

REFERENCES:

[1] BRAZIL. Epidemiological Bulletin Ministry of Health STD / AIDS Year VII, number 1, 26th to 52nd epidemiological weeks - from July to December 2009 and the 1st to the 26th epidemiological weeks - from January to June 2010. Available at: <http://www.aids.gov.br>. Accessed: December 20, 2010.

- [2] LANDESMAN SH, KALISH LA, BURNS DN *et al.* Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996; 334:1617-23.
- [3] RAMOS F, GARCIA-FRUCTUOSO MT, ALMEDA J, CASABONA J, COLL O, FORTUNY C. Determinants of HIV mother-to-child transmission in Catalonia, Spain [1997-2001]: is it possible to eliminate it? *Gac Sanit* 2003; 17:275-82.
- [4] MINKOFF H; NANDA D; MENEZ R; FIKRIG S. Pregnancies resulting in infants with acquired immune deficiency syndrome or AIDS related complex. *Obstet Gynecol* 1995; 86 (6): 886-91.
- [5] NAHMIAS AJ; KOURTIS AP. The great balancing acts. The pregnant woman, placenta, fetus and infectious agents. *Clin Perinatol* 1997; 24: 497-521.
- [6] AAGAARD-TILLERY KM; SILVER R; DALTON J. Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 279-295.
- [7] NEVES C, MEDINA JL, DELGADO JL. Alterações Endócrinas e Imuno-modulação na Gravidez. *Arq Med* 2007; 21(5/6):175-82.
- [8] LUPPI P, HALUSZCAK C, BETTERS D, RICHARD CA, TRUCCO M, DE LOIA JA. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. *J Leukoc Biol* 2002 72: 874-84.
- [9] MICHELON T; SILVEIRA JG; GRAUDENZ M; NEUMANN J. Imunologia da gestação. *Rev AMRIGS* 2006, 50 (2): 145-51.
- [10] OSTENSEN M, FORGER F, VILLIGER PM. Cytokines and pregnancy in rheumatic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 353-63.
- [11] SZEKERES-BARTHO J, WEGMANN TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the TH1/TH2 balance. *J of Reprod Immunol* 1996; 31 (1): 81-95.
- [12] PICINNI MP; SCALETTI C; MAGGI E; ROMANGNANI S. Role of hormone-controlled Th1 and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 30-3.
- [13] MARZI M; VIGANO A; TRABATTONI D *et al.* Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 127-33.
- [14] PAOLINO BM; ARAOZ OKV; WING ACM *et al.* Produção de interleucina-10 na gestação reduz a taxa de replicação do HIV-1 em culturas de linfócitos maternos. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27 (7): 393-400.
- [15] BENTO CAM; HYGINO J; ANDRADE RM *et al.* IL-10 secreting T cells from HIV-infected pregnant women downregulate HIV-replication: effect enhanced by antiretroviral treatment. *AIDS* 2009; 23: 9-18.
- [16] FAYE A; PORNPRASERT S; MARY JY *et al.* Characterization of the main placental cytokine profiles from HIV-infected women treated with antiretroviral drugs in France. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 430-39.
- [17] MOUSSA M; ROQUES P; FIEVET N *et al.* Placental cytokine and chemokine production in HIV-1-infected women: trophoblast cells show a different pattern compared to cells from HIV-negative women. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 455-64.
- [18] SACHDEVA N; OSHIMA K; COTTER A *et al.* Analysis of immunological markers associated with pregnancy and HIV-1 infection: Relevance in perinatal transmission in HIV-1-infected pregnant women with low plasma viral load. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 264-73.

- [19] APPAY V; SAUCE D. Immune activation and inflammation in HIV infection: causes and consequences. *J Pathol* 2008; 214: 231-41.
- [20] ABBAS AK; LICHTMAN AH; PILLAI S. Cytokines. In: ABBAS AK; LICHTMAN AH; PILLAI S. *Cellular and Molecular Immunology*. Update 6th Ed. Philadelphia, 2010; pp. 267-301
- [21] ZACHAR V; FINK T; KOPPELHUS U; EBBESE. Role of placental cytokines in transcriptional modulation of HIV type 1 in the isolated villous trophoblast. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18 (12): 839-47.
- [22] FIORE S; NEWELL ML; TRABATTONI D *et al.* Antiretroviral therapy-associated modulation of Th1 and Th2 immune responses in HIV-infected pregnant women. *J Reprod Immunol* 2006; 70: 143-50.
- [23] KOURTIS AP; SCHMID CH; JAMIESON DJ; LAU J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 2007; 21: 607-15.
- [24] ANDRADE RM; LIMA PG; FILHO RGS; HYGINO J; MILCZANOWSKI SF; ANDRADE AFB *et al.* Interleukin-10-secreting CD4 cells from aged patients with AIDS decrease in-vitro replication and tumor necrosis factor alpha production. *AIDS* 2007; 21: 1763-70.
- [25] GRABARA S; KOUSIGNIANB I; SOLBEC A ; LE BRASD P; GRASNULTD J; ENELE P *et al.* Immunologic and Clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004; 18: 2029-38.
- [26] DIAMOND DC; SLECKMAN BP; GREGORY T; LASKY LA; GREENSTEIN JL; BURAKOFF SJ. Inhibition of CD4+ T cell function by the HIV envelope protein, gp120. *J. Immunol.* 1988; 141: 3715-17.
- [27] KEDZIERSKA K; CROWE SM; TURVILLE S; CUNNINGHAM AL. The influence of cytokines, chemokines and their receptors on HIV-1 replication in monocytes and macrophages. *Rev Med Virol* 2003; 13: 39-56.
- [28] CLERICI M; SHEARER GM. A TH1/TH2 switch is a critical step in etiology of HIV infection. *Immunol. Today* 1993; 14: 107-11.
- [29] ELREFAEI M; VENTURA FL; BAKER CAR; CLARK R; BANGSBERG DR; CAO H. HIV-Specific IL-10-Positive CD8+ T Cells Suppress Cytotoxicity and IL-2 Production by CD8+ T Cells. *J. Immunol.* 2007; 178: 3265-71.

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (G1 e G2)

Você está tendo a oportunidade de participar de uma pesquisa que tem como título: “**Estudo da interleucina-10 (IL-10) e Interferon-gama (INF- γ) em gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**”, que está acontecendo no Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM), que faz parte da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o quanto a gravidez pode interferir na doença causada pelo HIV (vírus da AIDS), através da dosagem de substâncias que temos no sangue, chamadas de citocinas, que fazem parte do sistema de defesas do nosso organismo. Este estudo está sendo realizado em mulheres portadoras do HIV, gestantes e não-gestantes. Os resultados desta pesquisa poderão orientar melhor as medidas de atenção à saúde de mulheres portadoras do HIV, além de auxiliar a compreender os efeitos das medicações feitas na gestação sobre estas substâncias (citocinas) que temos no sangue, fazendo parte do nosso sistema de defesas (chamado de sistema imunológico) e que podem alterar a progressão (avanço) da doença.

Para participar desta pesquisa, você deverá autorizar a coleta de algumas informações existentes em seu prontuário e/ou cartão de pré-natal, incluindo idade, estado civil, época do diagnóstico, data do primeiro teste de HIV realizado, se usou medicação na gravidez e que esquema de medicação foi utilizado, bem como resultados de exames de CD4⁺/CD8⁺ (que mede as defesas do organismo) e Carga Viral (que mede a quantidade do vírus no sangue). Estes dados coletados terão fins exclusivamente de pesquisa, sendo registrados, sem expor nome ou identificar as pacientes participantes da pesquisa, garantindo, portanto, o anonimato das pessoas que aceitarem participar.

Para a dosagem das substâncias que queremos estudar (citocinas) será necessário a coleta de uma amostra de 5 ml de sangue (volume equivalente a uma colher de chá) e que são colhidos durante o mesmo momento da coleta dos exames feitos como parte da rotina normal de acompanhamento de toda paciente portadora do HIV (vírus da AIDS) e estarão sendo realizados no próprio local onde você é acompanhada. Ou seja, durante a punção venosa (coleta de sangue da veia) para realizar os exames de rotina (hemograma, CD4⁺/CD8⁺, Carga Viral), que já são feitos em duas etapas do seu acompanhamento, caso aceite participar da pesquisa, você autorizará a separação deste volume extra de sangue (5ml ou 1 colher de chá), que serão enviados para o laboratório do CPqAM/FIOCRUZ para a realização dos referidos testes. Uma porção deste sangue será estocada (guardada) congelada no próprio laboratório, para futuros testes genéticos (chamados de genotipagem) associados às mesmas substâncias que queremos estudar (as citocinas).

Os riscos que você poderá correr em relação ao procedimento de coleta de sangue pela veia serão comuns aos procedimentos de rotina. Para minimizar tais riscos, que envolvem surgimento de desconforto, dores ou hematomas (manchas roxas) nos locais de punção, a pesquisa pretende realizar coleta de amostra de soro aproveitando-se a mesma punção venosa da rotina do serviço, evitando desconfortos adicionais. Também o risco de constrangimento pelas informações fornecidas que poderia ocorrer, será evitado, já que o estudo não pretende identificar nenhum a paciente por nome durante a coleta ou divulgação de dados a preservação do sigilo e do anonimato. Como benefício maior da pesquisa, está o acesso a exames para monitoramento imunológico (acompanhamento do sistema de defesas) de alto custo, que não estão incluídos na rotina padrão de acompanhamento de pacientes HIV-positivos e poderão permitir contribuições para melhoria deste acompanhamento e assistência, além de auxiliar a

melhor entendimento e direcionamento de medidas de cuidados e protocolos (documentos de recomendações) de escolha de medicações contra o HIV para mulheres gestantes ou não infectadas por este vírus.

Você poderá desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem com isso, ter nenhum prejuízo do seu atendimento/acompanhamento no serviço onde você é atendida. Caso aceite participar, assinará 2 vias deste termo, sendo que uma cópia ficará com você e a outra com o pesquisador responsável.

Logo abaixo, estão o nome, telefone e email do pesquisador responsável pela pesquisa, para que você possa entrar em contato a qualquer momento, para tirar dúvidas sobre esta pesquisa

Pesquisadora Responsável:

Aletheia Soares Sampaio

Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CPqAM/Fiocruz)

Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Campus da UFPE- Cidade Universitária

Fone: (81) 21012656

Eu, _____
Declaro, que compreendi todas as explicações acima e aceito participar.

RG: _____

Assinatura do participante:

Endereço do participante:

Assinatura do pesquisador responsável:

APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (G3).

Você está tendo a oportunidade de participar de uma pesquisa que tem como título: “**Estudo das interleucina-10 e Interferon-gama em gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**”, que está acontecendo no Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM), que faz parte da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o quanto a gravidez pode interferir na doença causada pelo HIV (vírus da Aids), através da dosagem de substâncias que temos no sangue, chamadas de citocinas, que fazem parte do sistema de defesas do nosso organismo (chamado de sistema imunológico). Este estudo está sendo realizado em mulheres portadoras do HIV, gestantes e não-gestantes e tem como grupo de comparação, gestantes saudáveis que não sejam portadoras do HIV.

Os resultados desta pesquisa poderão orientar as medidas de atenção à saúde de mulheres portadoras do HIV, além de auxiliar a compreender melhor os efeitos das medicações feitas na gestação sobre estas substâncias (citocinas) que temos no sangue, fazendo parte do nosso sistema de defesas e que podem alterar a progressão (avanço) da doença.

Para participar desta pesquisa, você deverá autorizar a coleta de algumas informações existentes em seu prontuário e/ou cartão de pré-natal, incluindo idade, estado civil, bem como resultados de exames de hemograma. Estes dados coletados terão fins exclusivamente de pesquisa, sendo registrados, sem expor nome ou identificar as pacientes participantes da pesquisa, garantindo, portanto, o anonimato das pessoas que aceitarem participar.

Para a dosagem das substâncias que queremos estudar (citocinas) será necessário a coleta de uma amostra de 5 ml de sangue (volume equivalente a uma colher de chá) e que serão colhidos durante o mesmo momento da coleta dos exames feitos como parte da rotina normal de pré-natal que estarão sendo realizados no próprio local onde você é acompanhada. Ou seja, durante a punção venosa (coleta de sangue da veia) para realizar os exames de rotina, que já são feitos em duas etapas do seu acompanhamento pré-natal, caso aceite participar da pesquisa, você autorizará a separação deste volume extra de sangue (5ml ou 1 colher de chá), que serão enviados para o laboratório do CPqAM/FIOCRUZ para a realização dos referidos testes. Uma porção deste sangue será estocada (guardada) congelada no próprio laboratório, para futuros testes genéticos (chamados de genotipagem) associados às mesmas substâncias que queremos estudar (as citocinas).

Os riscos que você poderá correr em relação ao procedimento de coleta de sangue pela veia serão comuns aos procedimentos de rotina. Para minimizar tais riscos, que envolvem surgimento de desconforto, dores ou hematomas (manchas rochas) nos locais de punção, a pesquisa pretende realizar coleta de amostra de soro aproveitando-se a mesma punção venosa da rotina do serviço, evitando desconfortos adicionais. Também o risco de constrangimento pelas informações fornecidas que poderia ocorrer, será evitado, já que o estudo não pretende identificar nenhum a paciente por nome durante a coleta ou divulgação de dados a preservação do sigilo e do anonimato. Como benefício maior da pesquisa, está o acesso a exames para monitoramento imunológico

(acompanhamento do sistema de defesas) de alto custo, que não estão incluídos na rotina padrão de acompanhamento de gestantes e poderão permitir contribuições para melhoria deste acompanhamento e assistência, além de auxiliar ao melhor entendimento do funcionamento do sistema de defesas (sistema imunológico) durante a gravidez e direcionamento de medidas de cuidados e protocolos (documentos de recomendações) de escolha de medicações contra o HIV para mulheres gestantes ou não infectadas por este vírus. Você poderá desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem com isso, ter nenhum prejuízo do seu atendimento/ acompanhamento no serviço onde você é atendida. Caso aceite participar, assinará 2 vias deste termo, sendo que uma cópia ficará com você e a outra com o pesquisador responsável.

Logo abaixo, estão o nome, telefone e email do pesquisador responsável pela pesquisa, para que você possa entrar em contato a qualquer momento, para tirar dúvidas sobre esta pesquisa.

Pesquisadora Responsável: Aletheia Soares Sampaio
Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CPqAM/Fiocruz)
Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Campus da UFPE- Cidade Universitária
Fone: (81) 21012656

Eu, _____

Declaro, que compreendi todas as explicações acima e aceito participar.

RG:

Assinatura do participante:

Endereço do participante:

Assinatura do pesquisador responsável:

APÊNDICE D- FICHA DE COLETA DE DADOS (G1)

Registro Pesquisa:

Nº Prontuário:

1) Identificação: Nome:

Autoriza contato: () Sim () Não

Telefone para contato:

Endereço para contato:

2) Idade: ___ ou Data de Nascimento: ___/___/___

3) Procedência: 1) Recife (); 2) Região metropolitana do Recife (); 3) Interior de PE (); 4) Outros estados ().

4) Escolaridade:

Nenhuma (); Ensino fundamental incompleto (anos de estudo___)

; Ensino fundamental completo(); Ensino médio incompleto (anos de estudo:___)(); Ensino médio completo (); Ensino superior incompleto (); Ensino superior completo ().

5) Ocupação: _____

6) Renda familiar: () Menor que 1 salário ; () 1 a 2 salários; () 3 a 4 salários; () acima de 4 salários; Não quer responder ().

7) Condições de moradia:

Casa própria (); Casa Alugada (); Quarto alugado(); Casa de parentes ()
Outros ()

Número de cômodos: Um cômodo (); Dois cômodos (); Três ou mais ()

Número de pessoas que vivem na casa: Apenas uma (); Duas (); Três ();
Quatro (); Cinco ou mais ().

#Condições da habitação: () Alvenaria () tábuas ; () Outros.

Saneamento básico: () Sim; () Não.

8) Estado marital:

Solteira (); Casada() Separada ou divorciada (); Viúva ();

União consensual ();

9) Parceiro fixo? () Sim. Há quanto tempo? _____ Foi testado? _____
() Não

10) Paridade: Número de filhos vivos: ___ Mortos: ___ Causa: _____

Abortamentos anteriores: _____

Gesta/ Para ___/___ DUM: ___/___/___ . Idade

gestacional: ___semanas(DUM) ou ___semanas (USG).

11) Quando começou o pré-natal nesta gravidez? () 1^o trimestre; () 2^o trimestre;
() 3^o trimestre.

12) Momento do diagnóstico da infecção pelo HIV:

Nesta gestação, no primeiro trimestre(); Nesta gestação, no segundo trimestre();

Nesta gestação, no terceiro trimestre (); Pré-natal de gravidez anterior ();

Em parto de gestação anterior ().
Antes de engravidar (). Ano do diagnóstico _____;

13) Se já era infectada pelo HIV, como estavam exames iniciais: CD4= _____
CD8=_____ CV= _____ log=_____

14) Quando iniciou ARV nesta gravidez? () Ainda não iniciou; () Já usava antes de engravidar () Data: __/__/__ ou com __meses ou __semanas de gestação.

15) Qual esquema utilizado? () AZT () 3TC () Lopinavir/ritonavir;
() Nevirapina; () Outros. Qual? _____

16) Já havia usado TARV antes: () Sim; Qual esquema já utilizou ?

() Não

17) Tabagismo () Sim;
() Não.

Se sim, quantidade: __cigarros/dia. Há quanto tempo? __anos ou __meses.

18) Etilismo () Sim;
() Não.

Se sim, tipo de bebida(s) ingeridas: _____

Frequência? () ocasionalmente; () todo final de semana; () 1x/ mês; ()
2x/mês; () 3x/mês; () todos os dias.

19) Uso de drogas? () Sim; () Não

Quais? _____

20) Leucócitos totais: _____ Data da coleta: __/__/__

Linfócitos típicos: _____, _____%. Data __/__/__

Linfócitos atípicos: _____, _____%. Data __/__/__

Outras

Observações: _____

APÊNDICE E- FICHA DE COLETA DE DADOS (G2)

Registro Pesquisa:

Nº Prontuário:

1) Identificação: Nome:

Autoriza contato: () Sim () Não

Telefone para contato:

Endereço para contato:

2) Idade: ___ ou Data de Nascimento: ___/___/___

3) Procedência: 1) Recife (); 2) Região metropolitana do Recife (); 3) Interior de PE (); 4) Outros estados ().

4) Escolaridade:

Nenhuma (); Ensino fundamental incompleto (anos de estudo ___)

; Ensino fundamental completo (); Ensino médio incompleto (anos de estudo: ___) (); Ensino médio completo (); Ensino superior incompleto (); Ensino superior completo ().

5) Ocupação: _____

6) Renda familiar: () Menor que 1 salário ; () 1 a 2 salários; () 3 a 4 salários; () acima de 4 salários; Não quer responder ().

7) Condições de moradia:

Casa própria (); Casa Alugada (); Quarto alugado(); Casa de parentes ()
Outros ()

Número de cômodos: Um cômodo (); Dois cômodos (); Três ou mais ()

Número de pessoas que vivem na casa: Apenas uma (); Duas (); Três ();
Quatro (); Cinco ou mais ().

#Condições da habitação: () Alvenaria () tábuas ; () Outros.

Saneamento básico: () Sim; () Não.

8) Estado marital:

Solteira (); Casada ou união consensual (); Separada ou divorciada ();

Viúva ().

9) Parceiro fixo? () Sim. Há quanto tempo? _____ Foi testado? _____
() Não

10) Paridade: Número de filhos vivos: _____ Mortos: _____

Causa: _____

Abortamentos anteriores: _____

Gesta/ Para ___/___

11) Momento do diagnóstico da infecção pelo HIV:

Pré-natal de gravidez anterior (); Em parto de gestação anterior ().

Fora do período de gravidez ou puerpério (). Ano do diagnóstico _____;

12) Exames iniciais: CD4= _____ CD8= _____ CV= _____

log= _____ Data: ___/___/___.

13) Já havia usado TARV antes? () Sim; () Não
 Qual esquema já utilizou ? () AZT () 3TC () Lopinavir/ritonavir;
 () Nevirapina; () Outros _____

14) Foi durante gravidez anterior? () Sim () Não . Há quanto tempo foi a última gravidez em que tomou ARVs? ____ anos.

15) Últimos exames: : CD4= ____ CD8= ____ CV= _____
 log= _____ Data: ____/____/____.

16) Tabagismo () Sim;
 () Não.

Se sim, quantidade: ____ cigarros/dia. Há quanto tempo? ____ anos ou ____ meses.

17) Etilismo () Sim;
 () Não.

Se sim, tipo de bebida(s) ingeridas: _____

Frequência? () ocasionalmente; () todo final de semana; () 1x/ mês; ()
 2x/mês; () 3x/mês; () todos os dias.

18) Uso de drogas? () Sim; () Não
 Quais? _____

19) Leucócitos totais: _____ Data da coleta: ____/____/____
 Linfócitos típicos: _____, _____%. Data ____/____/____
 Linfócitos atípicos: _____, _____%. Data ____/____/____

Outras

Observações: _____

APÊNDICE F - FICHA DE COLETA DE DADOS (G3)

Registro Pesquisa:

Nº Prontuário:

1) Identificação: Nome:

Autoriza contato: () Sim () Não

Telefone para contato:

Endereço para contato:

2) Idade: ___ ou Data de Nascimento: ___/___/___

3) Procedência: 1) Recife (); 2) Região metropolitana do Recife (); 3) Interior de PE (); 4) Outros estados ().

4) Escolaridade:

Nenhuma (); Ensino fundamental incompleto (anos de estudo ___)

; Ensino fundamental completo (); Ensino médio incompleto (anos de

estudo: ___) (); Ensino médio completo (); Ensino superior incompleto ();

Ensino superior completo ().

5) Ocupação: _____

6) Renda familiar: () Menor que 1 salário ; () 1 a 2 salários; () 3 a 4 salários; () acima de 4 salários; Não quer responder ().

7) Condições de moradia:

Casa própria (); Casa Alugada (); Quarto alugado(); Casa de parentes ()
Outros ()

Número de cômodos: Um cômodo (); Dois cômodos (); Três ou mais ()

Número de pessoas que vivem na casa: Apenas uma (); Duas (); Três ();

Quatro (); Cinco ou mais ().

#Condições da habitação: () Alvenaria () tábuas ; () Outros.

Saneamento básico: () Sim; () Não.

8) Estado marital:

Solteira () Casada; união consensual (); Separada ou divorciada (); Viúva ().

9) Parceiro fixo? () Sim. Há quanto tempo? _____ Foi testado? _____
() Não

10) Paridade: Número de filhos vivos: _____ Mortos: _____ Causa: _____

Abortamentos anteriores: _____

Gesta/ Para ___/___

11) DUM: ___/___/___.

No momento, idade gestacional: _____semanas (DUM) ou _____semanas (USG).

12) Fez teste para HIV com resultado negativo:

Nesta gestação, no primeiro trimestre();

Nesta gestação, no segundo trimestre();

Nesta gestação, no terceiro trimestre () ;

13) Quanto tempo demorou para chegar o resultado do teste para HIV?

() até 1 semana () 2 a 4 semanas () mais de 1 mês () mais de 2 meses () mais de 3 meses.

14) Qual foi a sensação enquanto esperava o resultado do teste?

15) Já havia feito teste para HIV anteriormente?

- () Não
 () Sim. Quando? () Pré-natal de gravidez anterior;
 () Durante o parto de gestação anterior.
 () Antes de engravidar.
 () Outras situações

16) Está fazendo pré-natal desde quando? () 1º trimestre
 () 2º trimestre
 () 3º trimestre

17) Tabagismo () Sim;
 () Não.

Se sim, quantidade: ___ cigarros/dia. Há quanto tempo? ___ anos ou ___ meses.

18) Etilismo () Sim;
 () Não.

Se sim, tipo de bebida(s) ingeridas: _____

Frequência? () ocasionalmente; () todo final de semana; () 1x/mês; () 2x/mês; () 3x/mês; () todos os dias.

19) Uso de drogas? () Sim; () Não
 Quais? _____

20) Leucócitos totais: _____ Data da coleta: ___/___/___

Linfócitos típicos: _____, _____%. Data ___/___/___

Linfócitos atípicos: _____, _____%. Data ___/___/___

Outras

Observações: _____

ANEXO- A: Parecer de Aprovaçãode projeto pelo CEP/ CPqAM



Comitê de Ética
em Pesquisa

Título do Projeto: “Estudo da interleucina-10 e Interferon-gama em gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana”.

Pesquisador responsável: Aletheia Soares Sampaio

Instituição onde será realizado o projeto: CPqAM/Fiocruz

Data de apresentação ao CEP: 18/03/10

Registro no CEP/CPqAM/FIOCRUZ: 08/10

Registro no CAAE: 0007.0.095.000-10

PARECER Nº 13/2010

O Comitê avaliou as modificações introduzidas e considera que os procedimentos metodológicos do Projeto em questão estão condizentes com a conduta ética que deve nortear pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com o Código de Ética, Resolução CNS 196/96, e complementares.

O projeto está aprovado para ser realizado em sua última formatação apresentada ao CEP e este parecer tem validade até 05 de maio de 2013. Em caso de necessidade de renovação do Parecer, encaminhar relatório e atualização do projeto.

Recife, 05 de maio de 2010.

Giselle Campozano Gouveia



Giselle Campozano Gouveia
Fisioterapeuta
Coordenadora
Méd. SIARE 0488378
CPqAM/FIOCRUZ

Observação:

Anexos:

- Orientações ao pesquisador para projetos aprovados;
- Modelo de relatório anual com 1º prazo de entrega para 05/05/2011.

Campus da UFPE - Av. Moraes Rego, s/n
CEP 50.670-420 Fone: (81) 2101.2639
Fax: (81) 3453.1911 | 2101.2639
Recife - PE - Brasil
comitedeetica@cpqam.fiocruz.br

