

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

MARILIA SANTINI DE OLIVEIRA

**FARMACOCINÉTICA DA CO-FORMULAÇÃO
LOPINAVIR/RITONAVIR EM FORMA DE
COMPRIMIDOS, EM DOSAGEM PADRÃO E
DOSAGEM AUMENTADA, EM GESTANTES
PORTADORAS DO HIV**

Rio de Janeiro

2012

**Farmacocinética da co-formulação
Lopinavir/ritonavir em forma de comprimidos, em
dosagem padrão e dosagem aumentada, em
gestantes portadoras do HIV**

MARILIA SANTINI DE OLIVEIRA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para
obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Co-orientadora: Rita de Cássia Elias Estrela Marins

Rio de Janeiro

2012

MARILIA SANTINI DE OLIVEIRA

Farmacocinética da co-formulação
Lopinavir/Ritonavir em forma de comprimidos, em
dosagem padrão e dosagem aumentada, em
gestantes portadoras do HIV

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para
obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Co-orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Elias Estrela Marins

Aprovada em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Valdiléa Gonçalves Veloso dos
Santos
Doutora em Saúde Pública, Escola
Nacional de Saúde Pública – Fiocruz

Conceição Aparecida Accetturi
Doutora em Doenças Infecciosas,
Universidade Federal de São Paulo

Rosane Vianna-Jorge
Doutora em Química Biológica,
Universidade Federal do Rio de
Janeiro

Fernando Augusto Bozza
Doutor em Biologia Celular e
Molecular, Fundação Oswaldo Cruz

Estevão Portela Nunes
Doutor em Medicina (Doenças
Infecciosas e Parasitárias),
Universidade Federal do Rio de
Janeiro

Luciane de Souza Velasque
Doutora em Saúde Pública, Escola
Nacional de Saúde Pública - Fiocruz

Dedico este trabalho aos meus pais, Quilmes e Roberto, pelo amor, estímulo e apoio em todos os momentos da minha vida. Mãe e pai, todas as minhas conquistas são resultado da dedicação de vocês.

AGRADECIMENTOS

A Beatriz, por muito mais que a valiosa orientação neste trabalho, por todo o apoio pessoal e profissional, pelo exemplo de perseverança e dedicação, pelo carinho e a atenção em todos estes anos de relacionamento e principalmente por ter iniciado e ativamente mantido todo o processo que resultou não só nessa tese de doutorado mas também na minha inserção nesse estimulante grupo de pesquisa, na Fiocruz e nessa maravilhosa cidade do Rio de Janeiro.

A Rita, pela orientação cuidadosa, pela realização das etapas analítica e estatística do estudo farmacocinético deste trabalho, pela constante disponibilidade e pela calorosa aceitação dessa parceria.

As diferentes etapas desse estudo foram realizadas em diversas instituições, nas quais tive a felicidade de encontrar profissionais competentes e dedicados, que me ajudaram prontamente e me receberam carinhosamente, fazendo com que eu me sentisse em casa em seus locais de trabalho:

- Serviço de Farmacocinética da Fiocruz (SEFAR), especialmente ao Werneck (pelo auxílio no desenho do estudo), Milton, Marlice, Douglas e Layza (pela colaboração no início da análise farmacocinética) e Luciana (pela análise estatística inicial);
- Serviço de DST e AIDS do Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI), especialmente a Mônica (pela coordenação do estudo), Jociane e Kátia (pela coleta e pelo processamento das amostras de sangue), Rosa (pelo auxílio na adesão das voluntárias aos procedimentos do estudo), Luiz Eduardo (pelo atendimento médico das voluntárias) e Pilotto (pelo acolhimento e disponibilização da equipe e dos recursos do serviço que chefia);
- Departamento de Doenças Infecciosas, Hospital dos Servidores do Estado (HSE), especialmente a Alacimi e Tereza (pelo auxílio no recrutamento de voluntárias e coleta das amostras de sangue), Maria e Loredana (pelo processamento das amostras de sangue) e Esaú (pelo

acolhimento e disponibilização da equipe e dos recursos do serviço que chefia);

- Laboratório de Farmacometria (LabFarma) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), especialmente a Edilane, Patrícia e Angélica (pelo auxílio na realização da etapa analítica da análise farmacocinética), Karine e Jean (pelo auxílio no preparo das amostras de sangue) e J.C. Saraiva Gonçalves (pelo acolhimento e disponibilização da equipe e dos recursos do serviço que chefia).

Aos membros da banca examinadora desse trabalho, Valdiléa (também pela confiança em meu trabalho, pelo apoio e estímulo constantes), Conceição (também por todo o estímulo e amizade nesses mais de 20 anos de convivência), Estevão (também por tantas coisas nestes 10 anos desde que nos conhecemos que eu nem saberia por onde começar e nem onde terminar), Bozza, Rosane e Luciane (também pela revisão desse trabalho).

A toda a equipe do Ensino do IPEC, especialmente Dona Marizete, Armando, Cristina Possas e Priscilla, pelo auxílio e encorajamento em todas as etapas desse curso de doutorado.

A muitos colegas e amigos que fiz na Fiocruz como um todo, especialmente Mirian e Bebeth e no IPEC em particular, que me apoiaram, estimularam e auxiliaram nas minhas atividades profissionais enquanto esse trabalho foi desenvolvido, especialmente Alejandro, Sandra, Thiago (também pela ajuda revisando esse manuscrito) e Carla (também pela tradução do resumo deste trabalho).

Agradeço especialmente às voluntárias desse estudo, que apesar da angústia causada pelo diagnóstico, pelos estigmas e preconceitos ligados a ele e pelo medo de transmitir o HIV para seus filhos, nos estimulam constantemente com sua esperança: a esperança de que seus filhos sejam saudáveis, a esperança de contribuir para a saúde dos filhos de outras mulheres, a esperança de um futuro melhor. A esperança de nossos pacientes nos lembra constantemente que o bem-estar do ser humano é o principal objetivo de toda pesquisa clínica.



Hope I, 1903
Gustav Klimt
oil on canvas 189.2 x 67 cm
National Gallery of Canada

Santini-Oliveira, M. Rio de Janeiro, 2012. **Farmacocinética da co-formulação Lopinavir/Ritonavir em forma de comprimidos, em dosagem padrão e dosagem aumentada, em gestantes portadoras do HIV.** Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

O uso de antirretrovirais (ARV) durante a gravidez é essencial para a prevenção da transmissão vertical do HIV, porém o impacto das alterações fisiológicas inerentes à gestação sobre a farmacocinética desses medicamentos e as possíveis implicações na eficácia e segurança dos esquemas profiláticos é pouco conhecido. O Lopinavir/r (LPV/r) é recomendado para uso nessa situação, mas a dose mais adequada para grávidas é controversa. O objetivo deste estudo é descrever a farmacocinética do LPV e do ritonavir(RTV) durante a gestação, comparando a dose padrão (dois comprimidos de 12/12 horas) com dose aumentada (três comprimidos de 12/12 horas) de LPV/r. Foi realizado estudo aberto, prospectivo, incluindo 60 voluntárias com infecção pelo HIV a partir de 14 semanas de gestação, selecionadas aleatoriamente (1:1) para receber uma das duas doses de LPV/r durante a gravidez, continuando a usar a dose padrão até seis semanas após o parto. Foram colhidas amostras de sangue nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós parto, além de sangue de cordão e materno no momento do parto, para avaliação da passagem transplacentária dos ARV. A análise farmacocinética foi realizada por método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), com detecção por espectrometria de massa sequencial após ionização por *electrospray* de íons positivos (ESI-MS/MS). As pacientes que receberam dose padrão de LPV/r e que tiveram adesão ao tratamento apresentaram concentração mínima de LPV em média de 4,4, 4,3 e 6,1 mcg/mL nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós-parto, respectivamente, enquanto que as do grupo de dose aumentada tiveram valores de 7,9, 6,9 e 9,2 mcg/mL nos mesmos momentos. Apesar de a exposição ao LPV ter sido significativamente maior no segundo grupo, a dose padrão foi suficiente para fornecer níveis terapêuticos de LPV para vírus selvagem (1 mcg/mL) em todas as mulheres com adesão ao tratamento, exceto uma no terceiro trimestre da gravidez. Não atingiram níveis terapêuticos para vírus resistentes 50%, 37,5% e 25% das voluntárias em uso de dose padrão nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós-parto, respectivamente, enquanto que essa proporção foi de 0%, 15% e 0% no grupo de dose aumentada nos mesmos momentos. Após 12 semanas de tratamento e no pós parto todas as pacientes com adesão ao tratamento tinham carga viral do HIV indetectável e nenhum dos bebês que pôde ser avaliado (49/54) foi infectado. A dose padrão de LPV/r foi adequada para uso durante a gestação, sendo importante assegurar adesão ao tratamento e podendo-se considerar o uso de dose aumentada em casos de suspeita ou diagnóstico de infecção por HIV com mutações de resistência.

Palavras-chave: 1. HIV. 2. Gravidez. 3. Farmacocinética. 4. Lopinavir. 5. Ritonavir.

Santini-Oliveira, M. Rio de Janeiro, 2012. **Pharmacokinetic of the Lopinavir/Ritonavir co-formulation in tablet form, standard and increased dosage, in HIV-positive woman.** Thesis [PhD in Clinical Research in Infectious Diseases] - Clinical Research Institute Evandro Chagas.

ABSTRACT

Antiretrovirals (ARV) use during pregnancy is critical for the prevention of HIV vertical transmission, however the impact of physiological alterations inherent to pregnancy on the pharmacokinetic of these drugs, and the possible implications on the effectiveness and safety of the prophylactic regimen are unknown.

Lopinavir/r (LPV/r) use is recommended in this circumstance, but the appropriate dose for pregnant women is controversial. The objective of this study is to describe the pharmacokinetic of LPV and ritonavir (RTV) during pregnancy, comparing the standard dose regimen (two tablets *bid*) with LPV/r increased dose (three tablets *bid*). An open, prospective study was conducted, including 60 volunteers with HIV infection from 14 weeks of pregnancy, randomly selected (1: 1) to receive one of the two doses of LPV/r during pregnancy, and using the standard dose up to six weeks after childbirth. Blood samples were drawn in the second and third trimesters of the pregnancy, and after childbirth, in addition to umbilical cord and maternal blood at labor, for evaluation of ARV transplacental transmission. The pharmacokinetic analysis was performed by high performance liquid chromatography (HPLC), with spectrometry detection of sequential mass after ionization by positive ions electrospray (ESI-MS/MS). Patients who received LPV/r standard dose and that had good adherence to the treatment presented LPV minimum concentration of 4.4, 4.3 and 6.1 mcg/mL, in the second and third pregnancy trimesters and in the after-childbirth, respectively, whereas those of the group of increased dose had values of 7.9, 6.9 and 9.2 mcg/mL in the same time periods. Although LPV exposition has been significantly increased in the second group, the standard dose was enough to yield therapeutical levels of LPV to wild type virus (1 mcg/mL) in all women with treatment adherence, except one in the third pregnancy trimester. Fifty percent, 37.5%, and 25% of the volunteers have not achieved therapeutical levels for resistant viruses using the standard dose during second and third trimesters of the pregnancy and in the after-childbirth, respectively, whereas this ratio was of 0%, 15%, and 0% in the group of increased dose in the same time points. After 12 weeks of treatment and in the after childbirth, all the patients with good adherence to the treatment had undetectable HIV viral load and none of the babies who could be evaluated (49/54) was infected. The standard dose of LPV/r was appropriate for use during pregnancy, and it is important to assure good treatment adherence, and to be able to consider the use of an increased dose when there are suspected cases or diagnosis of HIV infection with resistance mutations.

Key words: 1. HIV. 2. Pregnancy. 3. Pharmacokinetic. 4. Lopinavir. 5. Ritonavir.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

	Título	Página
Figura 1	Concentrações plasmáticas médias de LPV e de RTV, com intervalo de confiança de 95%, em pacientes HIV-positivos	28
Figura 2	Disposição das voluntárias no estudo	57
Tabela 1	Dados demográficos e de saúde das 53 voluntárias incluídas na população total do estudo, de acordo com o grupo de tratamento	58
Tabela 2	Dados clínicos (adesão ao tratamento, peso, idade gestacional e tempo em horas entre a dose noturna do LPV/r e a primeira coleta de sangue para análise farmacocinética) das voluntárias de acordo com o momento de coleta e o grupo de tratamento.	62
Figura 3	Curva individual da concentração de LPV versus tempo na população total do estudo, de acordo com o grupo de tratamento e com o momento de coleta	63
Figura 4	Curva individual da concentração de RTV versus tempo na população total do estudo, de acordo com o grupo de tratamento e com o momento de coleta	64
Figura 5	Área sob a Curva (AUC) de lopinavir de todas as voluntárias nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento.	65
Figura 6	AUC de RTV de todas as voluntárias no segundo e terceiro trimestres (2T e 3T) da gravidez e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento	66
Figura 7	Média das concentrações de LPV <i>versus</i> tempo nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP) de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento	67
Figura 8	Média das concentrações de RTV <i>versus</i> tempo nos segundo e terceiro trimestres da	68

	Título	Página
	gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP) de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento	
Tabela 3	Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do LPV entre os grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r de acordo com o momento da coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto) na população total do estudo	69
Tabela 4	Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do LPV entre os grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r de acordo com o momento da coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto) nas pacientes com adesão ao tratamento	70
Figura 9	Média das concentrações mínimas de lopinavir nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento	72
Figura 10	Média da Área sob a Curva (AUC) de lopinavir nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento	72
Tabela 5	Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do RTV entre os grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r de acordo com o momento da coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto) na população total do estudo	73
Tabela 6	Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do RTV entre os grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r de acordo com o momento da coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto) nas pacientes com adesão ao tratamento	74
Figura 11	Média das concentrações mínimas de ritonavir nos segundo e terceiro trimestres da gravidez	75

	Título	Página
	(2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento	
Figura 12	Média da Área sob a Curva (AUC) de ritonavir nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento	75
Tabela 7	Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do LPV entre os diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto), de acordo com a dose de LPV/r, na população total do estudo	76
Tabela 8	Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do LPV entre os diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto), de acordo com a dose de LPV/r, nas pacientes com adesão ao tratamento	77
Tabela 9	Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do RTV entre os diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto), de acordo com a dose de LPV/r, na população total do estudo	79
Tabela 10	Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do RTV entre os diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto), de acordo com a dose de LPV/r, nas pacientes com adesão ao tratamento	80
Tabela 11	Porcentagem de pacientes com Cmin abaixo do nível terapêutico para vírus selvagem e vírus resistente e com AUC abaixo do percentil 10 na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento	81
Tabela 12	valores de CD4 e de carga viral do HIV na consulta basal, nas semanas 4 e 12 de profilaxia e após o parto, na população total do estudo	84
Tabela 13	Eventos adversos clínicos observados na	86

	Título	Página
	população total do estudo (N = 53), de acordo com o grupo de tratamento	
Tabela 14	Eventos adversos laboratoriais observados na população total do estudo (N = 53), de acordo com o grupo de tratamento	88

SUMÁRIO

	LISTA DE ABREVIATURAS	1
1	INTRODUÇÃO	3
2	REVISÃO DA LITERATURA	5
	Infecção pelo HIV em mulheres e transmissão vertical	
2.1	do vírus	5
	Profilaxia da transmissão vertical do HIV e tratamento	
2.2	ARV em gestantes	7
2.3	Eficácia e segurança do lopinavir/r na gravidez	12
	Farmacocinética dos ARV: fatores relacionados a	
2.4	diferentes padrões	15
2.5	Passagem transplacentária dos ARV	26
2.6	Farmacocinética do lopinavir na gestação	27
	Farmacocinética do ritonavir em baixas doses na	
2.7	gestação	33
3	OBJETIVOS	36
4	METODOLOGIA	37
4.1	Desenho do estudo	37
4.2	População do estudo	37
4.2.1	Critérios de inclusão	38
4.2.2	Critérios de exclusão	38
4.3	Medicamento do estudo	39
4.4	Parâmetros, definições e técnicas usados no estudo	39
4.4.1	Clínicos	39
4.4.2	Laboratoriais	42
4.4.3	Farmacocinéticos	43
4.5	Procedimentos do estudo	44
4.5.1	Clínicos e laboratoriais	44
4.5.2	Análise farmacocinética	49
4.6	Considerações estatísticas	51
4.6.1	Tamanho da amostra	51
4.6.2	Desfechos	51
4.6.3	Randomização	52
4.6.4	Análise dos dados	52
4.7	Aspectos éticos	54
4.8	Financiamento	54
5	RESULTADOS	55
5.1	Características da população do estudo	55
5.2	Análise farmacocinética do Lopinavir e do Ritonavir	61

5.3	Passagem transplacentária de Lopinavir e de Ritonavir .	83
5.4	Eficácia do tratamento do estudo	84
5.5	Segurança do tratamento do estudo	86
6	DISCUSSÃO	90
7	CONCLUSÕES	99
8	RECOMENDAÇÕES.....	100
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
	Anexo I – Tabela de toxicidade	
	Anexo II – Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa	

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ARV	Antirretroviral / antirretrovirais
ATV	Atazanavir
AUC	Área sob a curva (<i>area under the curve</i>)
C:M	Relação sangue de cordão : sangue materno
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CL/F	Depuração ou clearance oral aparente
Cmax	Concentração máxima
Cmin	Concentração mínima
Cpd	Concentração pré-dose
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
DP	Desvio Padrão
EA	Eventos adversos
EAG	Eventos adversos graves
EFV	Efavirenz
ESI-MS/MS	Espectrometria de massa sequencial - ou <i>tandem</i> -após ionização por <i>electrospray</i> de íons positivos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTC	Entricitabina
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
IDV	Indinavir
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Inibidores da Protease
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
IQR	Intervalo interquartilico
ITRN	inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN	inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
LIQ	limite inferior de quantificação
LabFarma	Laboratório de Farmacometria da Faculdade de Farmácia da UFRJ
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir co-formulado com ritonavir em baixas doses
Mcg	microgramas
mL	mililitro
NFV	Nelfinavir
ng	nanogramas
NIH	<i>National Institutes of Health</i>

NVP	Nevirapina
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
Tmax	Tempo para atingir a Cmax
Tmin	Tempo para atingir a Cmin
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNAIDS	Programa Conjunto para HIV/AIDS das Nações Unidas (<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>)
VD	Volume de distribuição
ZDV	Zidovudina

1. INTRODUÇÃO

A análise do comportamento epidemiológico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) mostra que o número de mulheres infectadas vem gradativamente aumentando nos últimos anos nas diversas regiões do planeta (UNAIDS, 2011). A transmissão sexual é a forma mais frequente de infecção na população feminina, observando-se conseqüentemente acometimento de mulheres em idade fértil e risco de infecção de crianças, visto que a transmissão vertical também é uma via de infecção. A redução nas taxas de transmissão vertical do HIV com o uso de medicamentos antirretrovirais (ARV) durante a gravidez foi descrita desde 1994 (Connor et al, 1994), observando-se maior eficácia quando são usados esquemas combinados a partir do início do segundo trimestre da gravidez (Shapiro et al, 2004; Sturt et al, 2010).

Os medicamentos mais estudados para uso em profilaxia da transmissão vertical do HIV têm mostrado limitações de segurança (Lyons et al, 2006; Kondo et al, 2007) e de potência (Walmsley et al, 2002), podendo contribuir para aumento de morbidade materna, seleção de vírus resistentes às classes de medicamentos atualmente disponíveis, prejuízo de futuras alternativas de tratamento para as mulheres e transmissão de vírus resistentes em gestações posteriores (Paredes et al, 2010; Ellis et al, 2011).

Um dos principais fatores envolvidos na eficácia e na toxicidade de medicamentos é a variação de parâmetros farmacocinéticos (Buxton, 2007). Há poucos estudos sobre as diferenças de farmacocinética dos antirretrovirais entre homens e mulheres (Ofotukun et al, 2007; Nicastri et al, 2007; Floridia et al, 2008) e são ainda mais raras avaliações realizadas em gestantes (Koren, 2011). Estudos realizados com pequeno número de voluntárias sugerem que a concentração sérica dos inibidores de protease (IP) é maior nas mulheres que nos homens (Burger et al, 2002; Fletcher et al, 2004; Van der Leur et al, 2006), porém está diminuída durante a

gestação, especialmente no terceiro trimestre (Mirochnik & Capparelli, 2004).

O Lopinavir co-formulado com ritonavir, medicamento da classe dos IP, é indicado para uso na gravidez pela maior parte dos guias de tratamento publicados (de Ruitter et al, 2008; Baroncelli et al, 2009; Brasil, 2010; Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2011), porém os resultados de trabalhos já divulgados sobre esse tema são insuficientes para se estabelecer a dose ideal de lopinavir na gestação (Khuong-Josses et al, 2007; Best et al, 2010; Cressey et al, 2010; Lambert et al, 2011; Ramautarsing et al, 2011; Paterson et al, 2011; Else et al, 2012). Esse estudo tem como objetivo avaliar a farmacocinética do lopinavir (LPV) e do ritonavir (RTV), comparando as duas doses diferentes (padrão e aumentada) do medicamento co-formulado sugeridas para uso durante a gravidez, além de avaliar a passagem transplacentária dos fármacos. Estudos sobre a farmacocinética de medicamentos antirretrovirais em gestantes portadoras do HIV são essenciais para que se possa usar com segurança medicamentos mais potentes e eficazes nesta população, com o objetivo de prevenir a transmissão vertical do vírus sem prejudicar a saúde materna.

2. REVISAO DA LITERATURA

2.1 Infeção pelo HIV em mulheres e transmissão vertical do vírus

Desde a identificação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), doença causada pelo HIV, o perfil epidemiológico da infecção está se alterando nas diversas regiões do mundo, observando-se nos dias de hoje um aumento significativo da transmissão do vírus através de práticas heterossexuais e do número de mulheres infectadas, cenário que traz como consequência um maior número de crianças expostas à infecção durante a vida intrauterina, o parto e o período de aleitamento materno (Brasil, 2010; UNAIDS, 2011). Globalmente, as mulheres representavam 50% dos 34 milhões de pessoas vivendo com HIV e AIDS ao final de 2010 (UNAIDS, 2011) e a pandemia tende para uma paridade de gênero, determinando um profundo impacto na saúde feminina em todo o mundo.

No Brasil, 34,6% dos 608.230 casos de AIDS notificados ao Ministério da Saúde de 1980 a junho de 2011 ocorreram em mulheres (Brasil, 2011). Nos últimos anos da década de 80 e início dos anos 90 práticas heterossexuais passaram a ser a principal via de transmissão do HIV, promovendo crescimento considerável na frequência de casos entre mulheres, tendência que vem se mantendo até os dias atuais. A razão de sexo (homens : mulheres) dentre os indivíduos infectados vem diminuindo ao longo dos anos, tendo passado de 26:1 em 1985 para 1,7:1 em 2010 (Brasil, 2010). Nesse cenário, houve um aumento progressivo do número de casos de transmissão vertical do HIV, sendo esta via de contaminação o principal fator responsável pelos casos de AIDS pediátrica no Brasil e no mundo (Brasil, 2011; UNAIDS, 2011).

A taxa de transmissão vertical do HIV varia nas diferentes regiões geográficas do mundo. Estudos realizados em diferentes ocasiões mostraram que, na ausência de intervenções profiláticas específicas, essa taxa foi de 15

a 30% nos Estados Unidos, 13 a 15% na Europa, 25% a 40% na África e no Haiti, onde a amamentação é uma prática quase universal (Bryson, 1996; Mofenson, 1997b). No Brasil, entre as gestantes que não receberam intervenção com ARV durante a gravidez, a taxa de transmissão observada foi de 16% a 38,9% (Nielsen, 1998; Rubini, 1998; Tess, 1998; Mussi-Pinhata, 2003).

Segundo estimativas do Programa Conjunto para HIV/AIDS das Nações Unidas (UNAIDS) havia, no final de 2010, dois milhões de crianças no mundo infectadas pelo HIV, das quais 390.000 adquiriram o vírus de suas mães durante a gestação, o parto ou aleitamento naquele ano (UNAIDS, 2011). No Brasil, de 1980 a junho de 2011 foram notificados 13.540 casos de AIDS por transmissão vertical, 353 dos quais em 2010 e 104 até junho de 2011 (Brasil, 2011), apesar de todos os esforços feitos no país para o combate a essa via de transmissão do HIV - a transmissão vertical é responsável por 90,9% dos casos de AIDS em menores de 15 anos, seguido pela transmissão sexual em 4,5% e causa indeterminada em 3% (Brasil, 2010). Em estudo sentinela realizado em 2002, incluindo uma amostra representativa de parturientes de 15 a 49 anos de idade de todas as regiões do país, a taxa de prevalência de mulheres portadoras do HIV no momento do parto foi de 0,42%, estimando-se que, a cada ano, ocorrem cerca de 12.644 partos de mulheres infectadas no Brasil (Souza-Júnior, 2004), para cujos filhos é necessário prover acesso a intervenções profiláticas.

A transmissão do HIV pode ocorrer durante a gestação, trabalho de parto, parto e o período de aleitamento materno, sendo mais frequente (50%-70% dos casos) no final da gestação, durante o trabalho de parto e no parto (Mofenson, 1997). A amamentação está associada a um risco adicional de transmissão do vírus entre 7 e 22% (Dunn, 1992; Datta et al., 1994).

Uma série de fatores está associada ao risco de transmissão do HIV da mãe para o filho nos diferentes momentos em que esta pode ocorrer, dentre eles: doença avançada da mãe (Mofenson, 1997), aleitamento materno (Dunn, 1992; Nduati, 2000), prematuridade (Fawzi, 2001; Newell, 2000), corioamnionite (Wabwire-Mangen, 1999; Taha, 2000), infecções genitais, tempo de ruptura das membranas (Van Dyke *et al.*, 1999; Foster e Lyall, 2006) e via de parto, com risco menor para o parto cesáreo realizado de forma eletiva (Mandelbrot, 1998; *The European Mode of Delivery Collaboration*, 1999; *The International Perinatal HIV Group*, 1999). A carga viral plasmática materna do HIV elevada é o principal fator associado a transmissão vertical do vírus, desde o início da gravidez até o aleitamento (Sperling, 1996; Mayaux, 1997a; Garcia, 1999; *The European Collaborative Study*, 1999; Shaffer, 1999a; Ioannidis, 2001). A identificação desses fatores levou a proposição de diversas medidas para profilaxia da infecção pelo HIV em filhos de mães infectadas, como discutido mais adiante.

2.2 Profilaxia da transmissão vertical do HIV e tratamento ARV em gestantes

A partir da identificação de fatores associados a maior risco de transmissão vertical do HIV vários estudos foram realizados para avaliar medidas profiláticas não medicamentosas, observando-se redução da infecção nos conceptos após parto por cesariana eletiva (*The European Mode of Delivery Collaboration*, 1999; *The International Perinatal HIV Group*, 1999; Read e Newell, 2007), parto antes de 4 horas de membranas rotas (*The European Collaborative Study*, 1994) e substituição do aleitamento materno por fórmula infantil artificial (Dunn, 1992; Leroy, 1998; Nduati, 2000; Moodley, 2003; de Paoli, 2008; Phadke, 2008).

Considerando que a carga viral materna é o principal fator associado a transmissão do HIV para o bebê em todos os momentos da gestação e do aleitamento (Coll *et al.*, 1997; Garcia *et al.*, 1999; Katz *et al.*, 2010) o uso de

ARV efetivos para o controle da replicação do vírus é uma medida profilática fundamental. Desde a publicação dos resultados do estudo PACTG 076, em 1994, sabe-se que a transmissão vertical pode ser significativamente reduzida com a utilização de medicamentos antirretrovirais (Connor, 1994). Estudos posteriores demonstraram que a transmissão pode ser reduzida mesmo quando a administração desses medicamentos é realizada tardiamente no curso da gestação (CDC, 1998a; Dabis, 1999; Guay, 1999; Shaffer, 1999b; Wiktor, 1999; Lallemand, 2000; *PetraStudy Team* 2002; Moodley, 2003; Gray, 2005; Thior, 2006; Fowler, 2007) e quando administrados só por ocasião do parto, ou apenas para o recém-nato (Wade, 1998; *Petra Study Team*, 2002; Nielsen-Saines et al, 2012). No Brasil, avaliação de 343 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV em Porto Alegre, que receberam ARV durante a gravidez, mostrou taxa de transmissão de 3,2% (IC95%: 1,7 – 5,8%), sendo a carga viral materna o único fator de risco independente para a transmissão (Kreitchmann et al, 2004). Em uma coorte do Rio de Janeiro, composta por 297 gestantes com infecção pelo HIV incluídas entre 1996 e 2001, observou-se taxa de transmissão vertical de 3,57%, constante no decorrer do período estudado, com menor risco de transmissão associado a maior tempo de uso de ARV durante a gravidez (João et al, 2003).

Os benefícios da terapia antirretroviral (TARV) para a gestante devem ser sempre considerados frente ao risco de ocorrência de eventos adversos para a mulher, o feto e o recém-nascido. Embora a zidovudina (ZDV) profilática isoladamente tenha reduzido substancialmente o risco da transmissão vertical do HIV (Connor, 1994), atualmente a TARV combinada, composta por 3 fármacos, vem sendo progressivamente mais utilizada para este fim (Shapiro et al, 2004; Sturt et al, 2010; Senise et al, 2011). As recomendações para uso de ARV por grávidas infectadas pelo HIV, tanto para profilaxia da transmissão vertical quanto para tratamento da infecção materna, baseiam-se na teoria de que as terapias com benefício conhecido para a mulher não devem ser evitadas durante a gestação, a menos que existam eventos adversos já conhecidos para a mãe, o feto ou o bebê e que estes superem os benefícios deste tratamento para as mulheres. Desta forma, a gestação não deve impedir que o melhor tratamento para a infecção pelo HIV seja

oferecido à gestante e ao escolher o esquema profilático a ser usado deve-se considerar a preservação de futuras opções terapêuticas para a mulher.

Os ARV com os quais se tem mais experiência em estudos clínicos e observacionais de profilaxia da transmissão vertical do HIV são os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) ZDV e lamivudina (3TC), a nevirapina (inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos - ITRNN), o nelfinavir (NFV) e a co-formulação de lopinavir e ritonavir em baixas doses (LPV/r), esses três últimos da classe dos IP. Observações feitas ao longo dos anos sobre o uso destes ARV específicos, na prática clínica e em diversos estudos, não apenas em gestantes mas também em homens e mulheres não grávidas portadores do HIV, demonstraram resultados que podem ser limitantes para seu uso na profilaxia da transmissão vertical do HIV.

Em relação a nevirapina (NVP), alguns autores observaram maior risco de toxicidade hepática em mulheres que iniciam o tratamento com contagem de células CD4 positivas em sangue periférico maior que 250 células/mm³ (Lyons, 2006; Jamisse et al, 2007; Kondo et al, 2007) e com o uso prolongado (Hitti et al, 2004), situação da maioria das gestantes que usa ARV para profilaxia. Além disso, a baixa barreira genética e o longo tempo de meia vida apresentados por este medicamento favorecem a seleção de mutantes virais resistentes a classe dos ITRNN, especialmente quando usado em dose única e/ou suspenso ao mesmo tempo que outros ARV usados concomitantemente, comprometendo futuras opções de tratamento da mulher (Eshelman et al, 2001; Chaix et al, 2006; Lockman et al, 2007; Giaquinto et al, 2008; Ellis et al, 2011).

O NFV é o IP disponível atualmente de menor potência, observando-se maior frequência de falha virológica e carga viral detectável em pacientes em uso de esquemas ARV baseados neste medicamento (Walmsley et al, 2002). A presença de vírus replicante na corrente sanguínea pode ocasionar a seleção de cepas de HIV resistentes não apenas ao NFV, mas também aos ITRN usados no esquema combinado (Paredes et al, 2010; Ellis et al, 2011). Em

2007 a *Food and Drug Administration*, agência regulatória dos Estados Unidos da América (EUA) e as indústrias produtoras do medicamento (Roche La-Hoffmann e Pfizer Inc) recomendaram a interrupção do uso de NFV por gestantes devido a contaminação de diversos lotes do medicamento por etil-metanosulfonato - EMS, composto mutagênico, teratogênico e carcinogênico, recomendação que foi rapidamente seguida pela retirada temporária do ARV do mercado (Fogler et al, 2009; Muller & Singer, 2009). Esses fatos fizeram com que o uso de NFV declinasse rapidamente ao redor do mundo, embora o produto esteja novamente disponível na América do Norte.

O LPV/r é o ARV recomendado pela maior parte dos guias sobre ARV durante a gravidez (de Ruitter et al, 2008; Baroncelli et al, 2009; Brasil, 2010; Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2011) para uso combinado com ITRN, tanto em esquemas profiláticos como para tratamento da gestante. O LPV/r é um medicamento da classe dos IP aprovado para tratamento da infecção pelo HIV em combinação com outros ARV em setembro do ano 2000 nos EUA com formulação em cápsulas gelatinosas e em outubro de 2005 com formulação em comprimidos de 200/50mg, com as vantagens, sobre a formulação anterior, de não necessitar de refrigeração, poder ser administrado sem alimentos e em doses com menor número de comprimidos (dois comprimidos de 12 em 12 horas). De acordo com a bula da nova formulação, as concentrações séricas de LPV e de RTV após a administração de dois comprimidos de 200/50 mg são similares às observadas após a ingestão de 3 cápsulas gelatinosas de 133,3/33,3 mg (Kaletra, 2011). A formulação original em cápsulas gelatinosas teve sua produção suspensa e apenas a formulação em comprimidos está disponível atualmente. As limitações para uso do LPV/r durante a gestação estão relacionadas principalmente a características farmacocinéticas do medicamento, discutidas mais adiante.

Em relação a combinação de ITRN a ser usada junto com o IP ou o ITRN existem maior experiência e mais evidências acumuladas sobre ZDV e 3TC, usados ou não em co-formulação, sendo essa a base de ITRN indicada pelos

consensos sobre profilaxia (Brasil, 2010; Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2011).

No contexto de necessidade de TARV em gestantes que não possam receber os medicamentos com os quais há maior experiência nessa população as considerações sobre a preservação da saúde materna e o controle da replicação do HIV devem ser pesadas contra as informações existentes sobre segurança e eficácia de outros ARV para a mãe e para a criança. Dentre os medicamentos da classe dos ITRNN o efavirenz (EFV) é contra-indicado nos primeiros meses de gestação devido a seu potencial teratogênico (Chersich *et al.*, 2006), assim como a combinação dos ITRN didanosina (ddl) e estavudina (d4T), devido ao maior risco de toxicidade mitocondrial grave na gestante (Sarnier e Fakoya, 2002; CDC, 2004). Outras combinações de ITRN como tenofovir (TDF) e entricitabina (FTC), precisam ser mais estudadas durante a gestação para que evidências sobre a segurança de seu uso permitam ou não a recomendação (Foster *et al.*, 2009), o mesmo ocorrendo com medicamentos disponíveis há menos tempo, como os IP fos-amprenavir, tipranavir e darunavir, o ITRNN etravirina e os ARV de outras classes, como enfuvirtida, maraviroc, vicriviroc e raltegravir (Furco *et al.*, 2009; Jaworsky *et al.*, 2010; Izurieta *et al.*, 2011; Weizsaecker *et al.*, 2011; Taylor *et al.*, 2011). O atazanavir (ATV) em combinação com baixas doses de RTV foi estudado em gestantes (Ripamonti *et al.*, 2007; Conradie *et al.*, 2011) e parece ser seguro e eficaz nessa população, recebendo o mesmo nível de recomendação que o LPV/r no guia de tratamento da Suécia (Navér *et al.*, 2011). Observou-se alta frequência de hiperbilirrubinemia nos recém-nascidos de mães que tomaram ATV durante a gestação, que pode ser causada tanto pela transferência placentária de bilirrubina materna não conjugada quanto por efeito direto do medicamento no metabolismo fetal da bilirrubina, após passagem transplacentária (Mandelbrot *et al.*, 2011)

2.3 Eficácia e segurança do lopinavir/r na gravidez

Diversos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais mostraram que o uso de LPV/r é eficaz na profilaxia da transmissão vertical do HIV e seguro durante a gravidez e a amamentação.

Dois grandes estudos randomizados incluindo gestantes foram realizados na África. No estudo Mma Bana, em Botswana, 560 gestantes foram selecionadas aleatoriamente para receber LPV/r (dose padrão) associado a 3TC e ZDV ou a formulação fixa Abacavir (ABC) / ZDV / 3TC desde a gravidez (24 a 36 semanas) até seis meses após o parto (Shapiro et al, 2010), observando-se supressão virológica em 92 a 95% das mulheres no parto e no final do período de aleitamento em ambos os grupos, com taxa de transmissão vertical de 1,1%, sem diferenças entre os grupos de estudo. O estudo Kesho Bora (The KeshoBora Study Group, 2012), conduzido em Burkina Faso, Quênia e África do Sul, incluiu 882 gestantes randomizadas para receber LPV/r em dose padrão, mais ZDV / 3TC desde a gestação (24 a 36 semanas) até o final da amamentação (5 a 6 meses) ou esquema profilático baseado em ZDV e NVP durante o trabalho de parto e o parto, observando-se infecção pelo HIV aos doze meses de vida em 5,4% e 9,5% dos bebês cujas mães receberam o esquema com IP e o esquema com NVP, respectivamente. Uma análise sistemática realizada com o objetivo de avaliar a eficácia de esquemas ARV na gravidez e no período de aleitamento (Sturt et al, 2010) incluiu três estudos randomizados e seis estudos observacionais e concluiu que o uso prolongado de combinações de três medicamentos (todas contendo ZDV / 3TC, uma associado a ABC e as demais a LPV/r) é mais eficaz que a administração de esquemas de curta duração e com menor número de componentes, além de ser bem tolerado. Nos estudos Mma Bana (Shapiro et al, 2010) e Kesho Bora (The KeshoBora Study Group, 2012) eventos adversos foram pouco frequentes nas mulheres e ocorreram na mesma proporção entre as voluntárias que receberam LPV/r e as que receberam o tratamento comparativo. No estudo Mma Bana observou-se risco aumentado de prematuridade no grupo que recebeu LPV/r (17% versus 13% nos dois grupos, respectivamente). As frequências de baixo peso ao

nascimento foram de 17% e 13% (Mma Bana) e 11% e 7% (Kesho Bora) nos grupos que receberam LPV/r e tratamento comparador, respectivamente.

Em estudo caso-controle realizado na França (Azria et al, 2009), no qual foram incluídas cem grávidas que receberam LPV/r entre janeiro de 2003 e junho de 2007 e duzentas HIV-negativas (pareadas na razão de 1:2 por idade, paridade e origem geográfica), observou-se maiores taxas de parto prematuro nas mulheres com infecção pelo HIV (21 versus 10%, $p < 0,01$) e nenhuma diferença entre casos e controles em relação a complicações vasculares da placenta, intolerância a glicose, complicações pós-parto e baixo peso ao nascimento. A taxa de transmissão vertical do HIV foi de 1% e 88% das mulheres tinha carga viral do HIV menor que 200 cps/mL no parto.

No estudo PRIMEVA (Tubiana et al, 2011), também realizado na França, gestantes entre 20 e 24 semanas de gravidez, sem indicação de TARV, foram randomizadas para receber LPV/r (dose padrão) monoterapia ($n = 69$) ou associado a ZDV/3TC ($n = 36$). Na análise por intenção de tratamento a proporção de mulheres com carga viral do HIV menor que 50 cps/mL no parto foi de 78,3 e 97,2% nos braços de monoterapia e de controle, respectivamente ($p = 0,09$) e houve apenas um caso de transmissão vertical do HIV, no grupo de terapia tripla. Prematuridade ocorreu em 10,5% das voluntárias, sem diferença entre os dois grupos do estudo. Alteração dos ARV por intolerância foi mais frequente no grupo que recebeu terapia tripla (1,4 versus 11,1%, $p = 0,046$).

Em análise de 234 grávidas que receberam LPV/r durante pelo menos 28 dias no terceiro trimestre da gravidez no Brasil, entre 2002 e 2009, 164 em dose padrão e 70 em dose aumentada (Peixoto et al, 2011), observou-se nos dois grupos, respectivamente, carga viral do HIV menor que 1000 cópias por mililitro em 87,4% e 84,1%, taxa de transmissão vertical de 0,6% e 1%, prematuridade em 9,8% e 8,7%, baixo peso ao nascimento em 20,2% e 15,9%. Nesse estudo menos de 1,5% das mulheres apresentaram eventos adversos laboratoriais de graus 3 ou 4 e as voluntárias que receberam dose padrão de LPV/r apresentaram, seis a doze semanas após o parto, valores

médios de enzimas hepáticas e de triglicérides significativamente mais altos que as que receberam dose aumentada, porém sem significância clínica. Menos de 2% das crianças apresentaram eventos adversos laboratoriais de graus 3 ou 4 ao nascimento, sem diferença estatisticamente significativas entre os grupos.

Dentre os estudos realizados para avaliar a farmacocinética do LPV/r em gestantes informações sobre eficácia e segurança do medicamento foram coletadas. Nos ensaios com LPV/r formulado em cápsulas gelatinosas a proporção de mulheres com carga viral do HIV indetectável próximo ao parto foi de 94% (Stek et al, 2006), 81% (Lyons et al, 2007) e 85% (Peytavin et al, 2007) nas que receberam dose padrão do IP e de 96% nas que receberam dose aumentada no terceiro trimestre da gravidez (Mirochnik et al, 2008), não se observando nenhum caso de infecção pelo HIV nas crianças nascidas das gestações consideradas durante os estudos. Nos três trabalhos em que as grávidas receberam LPV/r formulado em comprimidos em dose padrão a porcentagem de mulheres com carga viral indetectável próximo ao parto foi de 100% (Cressey et al, 2010), 89% (Else et al, 2012) e 70% (Lambert et al, 2011) e em dose aumentada de 88,4% (Best et al, 2010) e 100% (Patterson et al, 2011), não havendo nenhum caso de transmissão vertical do HIV. Os eventos adversos clínicos e laboratoriais relatados em todos esses ensaios foram semelhantes em tipos, intensidade e frequência aos observados em adultos infectados pelo HIV não grávidas citados na bula do LPV/r (Kaletra, 2011). Em apenas um destes estudos (Else et al, 2012) foi vista maior frequência de partos prematuros (31%) que a esperada e em todos que avaliaram a variável peso ao nascimento (Best et al, 2010; Else et al, 2012; Lambert et al, 2011; Stek et al, 2006; Mirochnik et al, 2008) o peso médio do recém-nascido foi de cerca de 3000 gramas.

A associação entre exposição a medicamentos na vida intra-uterina e efeitos para a criança, incluindo anomalias congênitas, é difícil de ser estabelecida, exigindo habitualmente estudos de longa duração e com grande número de observações. Esse tipo de anomalia não foi relacionado ao uso de ARV

durante a gravidez em análises interinas de dois grandes estudos prospectivos, descritos a seguir:

- APR (Antiviral Pregnancy Registry), que tem como objetivo detectar efeitos teratogênicos de grande repercussão em crianças expostas a qualquer ARV em qualquer parte do mundo, baseado em relato voluntário e com acompanhamento até sete dias de vida. De 1989 até julho de 2011 (Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, 2011) foram analisadas 14.452 gestações (nas quais o LPV/r foi usado em 2.676), tendo sido observados defeitos ao nascimento em 2,8% das crianças expostas a ARV na gravidez (IC 95% = 2,6%, 3,1%) e em 2,2% (IC 95% = 1,3%, 3,5%) das expostas a LPV/r, taxas semelhantes as observadas na população geral em um sistema de vigilância dos EUA (Correa et al, 2007), de 2,72% (IC95% = 2,68%, 2,76%).
- NSHPC (National Study of HIV in Pregnancy and Childhood), sistema de vigilância para monitorar prevalência de transmissão vertical do HIV e teratogenicidade no Reino Unido, baseado em notificação compulsória e com acompanhamento até os 18 meses de vida. De 1990 até janeiro de 2012 (National Study of HIV in Pregnancy and Childhood, 2012) foram analisadas 15.274 gestações (uso de LPV/r em cerca de 3000), observando-se anormalidades congênicas em 2,8% dos bebês (2,1% se excluídos os defeitos de menor repercussão clínica), semelhante ao observado na população geral da região (2 a 3%), não se observando associação significativa entre exposição a ARV e anomalias congênicas ($p = 0,69$).

2.4 Farmacocinética dos ARV: fatores relacionados a diferentes padrões

Os componentes básicos da farmacocinética de medicamentos são descritos pelo acrônimo ADME: absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção, processos dependentes do transporte dos fármacos através das membranas celulares e relacionados tanto a características da molécula (peso e configuração molecular, grau de

ionização, lipossolubilidade e grau de ligação a proteínas séricas e teciduais) quanto do organismo humano (Buxton, 2007). Os principais fatores interferentes na farmacocinética da maior parte dos medicamentos relacionados ao organismo humano são composição e peso corporal, fisiologia dos diferentes órgãos e sistemas, variações na expressão de receptores de membrana celular e na atividade de enzimas do citocromo p450, fatores esses ligados a etnia, a condições de saúde e hábitos e cultura de diferentes populações e indivíduos, a idade e ao sexo.

O sobrepeso causa alterações bioquímicas e fisiológicas que alteram a depuração de medicamentos, principalmente no fluxo cardíaco, na função renal e na fisiologia hepática, com mudanças na expressão de enzimas metabolizadoras de fármacos e na capacidade de ligação proteica (Hanley, et al, 2010; Ghobadi et al, 2011). Poucos autores estudaram a relação entre obesidade e farmacocinética dos ARV, porém esse é um aspecto que vem despertando maior atenção a medida em que os pacientes HIV-positivos vivem mais tempo e com melhor qualidade de vida, passando a apresentar co-morbidades comuns a população em geral, incluindo a obesidade (Freitas et al, 2011; Mariz et al, 2011). Estudo comparando pacientes da Tailândia com pacientes do Reino Unido em uso de saquinavir (SQV) potencializado por ritonavir em baixa dose mostrou associação entre menor peso corporal e valores mais altos de Área sob a Curva (AUC) do IP (Autar et al, 2005). Pesquisa sobre a farmacocinética do ATV e do LPV/r mostrou que índice de massa corporal (IMC) aumentado estava relacionado a diminuição dos valores de concentração mínima (Cmin) de ATV e concentração máxima (Cmax) de LPV (Di Giambenedetto et al, 2008). Em estudo sobre fatores associados a concentração plasmática de LPV realizado em sistema de registro de monitoramento terapêutico de ARV no Reino Unido observou-se queda de 11% nas concentrações plasmáticas de LPV para cada 10 Kg adicionais do peso corporal (Stöhr et al, 2010).

Outras co-morbidades podem afetar a farmacocinética dos medicamentos, especialmente as que alteram as funções renal, hepática, cardíaca e o metabolismo, ao interferirem nos processos de absorção, metabolização e

excreção dos mesmos (McCabe et al, 2008). Em pacientes co-infectados com HIV e Vírus da Hepatite C (HCV), comparados a não co-infectados observou-se valores de C_{min} significativamente diferentes para ABC, LPV (C_{min} mais baixa nos co-infectados, média de 3673 versus 5990 ng/mL, P=0,04), NFV (concentrações maiores nos co-infectados), EFV e NVP (co-infectados com concentrações mais altas, especialmente aqueles com estágios mais avançados de fibrose hepática) (Dominguez et al, 2010). A própria infecção pelo HIV e os efeitos colaterais dos ARV podem causar alterações na fisiologia que interferem na farmacocinética dos medicamentos (Dickinson et al, 2008). Resultados de avaliação farmacocinética do EFV em 29 indivíduos HIV-positivos de Uganda comparados com dados previamente reportados de 32 indivíduos sadios demonstrou que os pacientes tinham biodisponibilidade relativa 30% menor (Mukonzo et al, 2011) e o mesmo parece ocorrer com alguns IP, porém a comparação entre pesquisas com voluntários sadios e população-alvo de medicamentos é dificultada por diferenças em relação a desenho do estudo, características dos voluntários e tempo de tratamento.

Características farmacogenéticas podem resultar em alterações no metabolismo de medicamentos, de acordo com o padrão de expressão de enzimas do citocromo P450, responsáveis pela metabolização de fármacos (Arab-Alameddine et al, 2009), interferindo com a farmacocinética dos mesmos. Os genes que codificam as enzimas do complexo citocromo P450 variam nos indivíduos, apresentando padrões diferentes relacionados a etnia e essa variação resulta em diferentes padrões de expressão dessas enzimas, com consequências sobre a velocidade de metabolização dos fármacos (Arab-Alameddine et al, 2009). Um dos resultados dessa expressão gênica individual é a ocorrência de toxicidade e eventos adversos relacionados a maiores concentrações dos medicamentos (Roca, 2008), associação bem demonstrada em pacientes que possuem o alelo CYP2B6*6 (que codifica a enzima metabolizadora do EFV e quando presente resulta em metabolização lenta do fármaco) e apresentam AUC do EFV mais alta e maior risco de alterações neuropsicológicas, alelo UGT1A1 (que codifica a enzima metabolizadora do ATV e quando presente resulta em metabolização

lenta do fármaco) e hiperbilirrubinemia associada a ATV, alelo HLA-DRB*0101 (que codifica a enzima metabolizadora da NVP e quando presente resulta em metabolização lenta do fármaco) e hipersensibilidade a NVP (Tozzi, 2010). Vários autores demonstraram a relação entre o genótipo da enzima CYP2B6, componente do citocromo P450 e a farmacocinética do EFV (Stöhr et al, 2008; Arab-Alameddine et al, 2009; Cabrera et al, 2009). No Reino Unido, em análise de registro de dados de monitorização terapêutica de ARV incluindo informações sobre 339 pacientes em uso de EFV e 179 em uso de NVP, observou-se que negros tinham concentrações 59% mais altas de EFV e 39% mais altas de NVP que os brancos (Stöhr et al, 2008). Em relação aos IP, demonstrou-se relação entre polimorfismos na CYP2C16 e metabolismo do NFV (Hirt et al, 2008).

Em uma análise correlacionando análises farmacogenética e farmacocinética que incluiu 638 caucasianos HIV-positivos em tratamento com LPV/r, 117 deles com depuração diminuída e 90 com depuração aumentada do ARV, demonstrou-se que a principal causa de variabilidade farmacocinética do IP era variação nos níveis de RTV, porém a variação genética explicava parte dessa variabilidade, observando-se que indivíduos homozigotos rs11045819 (SLCO1B1*4) –gene que codifica um transportador de membrana expresso principalmente nos hepatócitos, do qual o LPV é substrato e no qual o polimorfismo de um único nucleotídeo (521T → C) está associado aos níveis séricos do IP - tinham depuração de 12.6 L/h, enquanto que esse parâmetro foi de 5.4 L/h no grupo de referência e 3.9 L/h em pacientes com dois ou mais alelos variantes dos genes rs4149056 (SLCO1B1*5), rs717620 (ABCC2) ou rs6945984 (CYP3A) (Lubomirov et al, 2010). Em estudo semelhante que incluiu 15 crianças nos EUA observou-se que o polimorfismo SLCO1B1 T521C estava significativamente associado a aumento da AUC do LPV (Rakhmanina et al, 2011). No Brasil, análise de 99 homens HIV-positivos em tratamento com LPV/r mostrou que a C_{min} do LPV estava associada ao genótipo SLCO1B1 521T → C e que indivíduos portadores do alelo 521C tinham concentrações plasmáticas de LPV significativamente maiores que aqueles com o genótipo selvagem TT (p = 0,03), concluindo-se que a captação diminuída de LPV pelos hepatócitos em carreadores do alelo 521C

era responsável pelo resultado (Kohlrausch et al, 2010). Em um outro estudo do mesmo grupo, investigou-se o impacto de três polimorfismos do gene ABCB1 (codificador da glicoproteína P, presente na membrana das células e responsável pelo transporte de medicamentos, da qual o LPV e o RTV são substratos) nas concentrações pré-dose de LPV, através da análise de amostras de sangue, sêmen e saliva de 113 pacientes em uso de LPV/r, demonstrando-se que os genótipos ABCB1 1236C>T, 2667G>T/A e 3435C>T não eram preditores das concentrações de LPV e de RTV (Estrela et al, 2009).

Até meados da década de 90 do século XX diferenças de farmacocinética entre os sexos eram pouco estudadas e as mulheres eram pouco representadas em estudos clínicos de novos medicamentos (McGilveray, 2011). Em 1993 a *Food and Drug Administration*(FDA), agência regulatória dos EUA, lançou um guia sobre avaliação de diferenças entre os gêneros em ensaios clínicos e em 1996 o governo do Canadá publicou política sobre a inclusão de mulheres em estudos de novos medicamentos (U.S. Food and Drug Administration, 2010; Health Canada, 1997) e a partir de então, com a inclusão de maior número de mulheres em estudos clínicos, diversos autores observaram que a farmacocinética dos medicamentos é diferente entre homens e mulheres. Diferenças no fluxo sanguíneo, no conteúdo de gordura corporal, na fisiologia gastrointestinal e na atividade das enzimas do citocromo P450, assim como alterações hormonais inerentes ao ciclo menstrual, a menopausa e a gravidez contribuem para esta diferença (Fletcher et al, 1994; Harris et al, 1995; Gleiter et al, 1996; Freire et al, 2011). Não se conhecem os exatos mecanismos responsáveis pela diferença de farmacocinética dos medicamentos entre os sexos. Alguns estudos sugerem que a atividade das enzimas do citocromo P450 é maior nas mulheres, enquanto que a atividade de outros sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo dos medicamentos pode ser maior nos homens (Tanaka et al, 1999; Wolbold et al, 2003). Outros trabalhos mostram que proteínas transportadoras de medicamentos são expressas em menor quantidade nas mulheres que nos homens, o que ocasionaria maior meia-vida intracelular dos medicamentos nestas (Anthony et al, 2002).

Estudos delineados para comparar especificamente a farmacocinética dos antirretrovirais entre homens e mulheres são escassos e os ensaios clínicos com novos medicamentos geralmente incluem número de mulheres insuficiente para permitir conclusões sobre esse aspecto (Ofotokun et al, 2007; Nicastri et al, 2007; Floridia et al, 2008), porém há evidências de diferenças entre os sexos. Avaliação das concentrações séricas de Indinavir (IDV), medicamento da classe dos IP, mostrou que as mulheres apresentavam maior quantidade de medicamento no soro que os homens, maior frequência de toxicidade e de necessidade de redução da dose por efeitos colaterais (Burger et al, 2002). O SQV, outro IP, foi também associado a maior AUC nas mulheres num estudo farmacocinético, que demonstrou maior proporção de pacientes do sexo feminino com carga viral do HIV indetectável em 16 semanas de tratamento, quando comparadas com os homens (Fletcher et al, 2004). Diferenças na farmacocinética também foram demonstradas com ARV da classe dos ITRNN. Observou-se que a concentração plasmática média de NVP foi maior em mulheres que em homens em um estudo que incluiu 368 voluntários (268 homens e 100 mulheres), com valor estatisticamente significativo, independente do peso corporal (La Porte et al, 2003). Esta maior concentração sérica poderia ser responsável por maior toxicidade da NVP em mulheres, observada por outros autores (Mazhude et al, 2002). Em estudo semelhante observou-se que as mulheres também apresentavam maior concentração sérica de EFV que os homens e alcançavam níveis tóxicos do medicamento com frequência significativamente maior, independente de peso corporal e idade (Burger et al, 2003). Em análise da farmacocinética do EFV em portadores do HIV de Uganda observou-se que mulheres tinham volume de distribuição maior que os homens, resultando em aumento de duas vezes no tempo de meia-vida do medicamento (Mukonzo et al, 2011). Estudos farmacocinéticos realizados para avaliar o comportamento de medicamentos da classe dos ITRN em homens e mulheres demonstraram que mulheres apresentam maior concentração sérica de ZDV e 3TC (Anderson et al, 2003).

Os resultados de estudos sobre a farmacocinética do LPV/r em homens e mulheres apresentaram resultados contraditórios. Uma metanálise dos dados de farmacocinética de sete estudos conduzidos em voluntários saudáveis (144 homens e 50 mulheres) mostrou que o peso corporal era o único fator estatisticamente significativo associado a alterações nas concentrações séricas do medicamento (Bertz et al, 2001). Em estudo realizado com 50 portadores do HIV, dos quais sete eram mulheres, observou-se maior concentração sérica de LPV/r nas mulheres que nos homens, porém o pequeno tamanho da população avaliada não permitiu análise de significância estatística deste resultado (Poirier et al, 2003). Em outro trabalho que incluiu 110 homens e 20 mulheres observou-se concentrações séricas de LPV/r significativamente maiores em mulheres que em homens, independente de peso corporal (Burger et al, 2002). Em análise de um banco de dados de monitorização terapêutica de antirretrovirais que continha informações de 802 pacientes HIV positivos em uso de LPV/r (607 homens, 150 mulheres e 45 com sexo desconhecido) observou-se concentrações séricas significativamente maiores nas mulheres que nos homens (Van der Leur et al, 2006). Em relação aos ARV mais recentemente disponibilizados não se observou alterações significativas relacionadas ao uso de ATV (von Hentig et al, 2008) e não há dados sobre novos IP, inibidores de co-receptores e de integrase ou de ITRNN de nova geração.

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem afetar a cinética da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos, potencialmente alterando a susceptibilidade da gestante a toxicidade aos diferentes fármacos e/ou a eficácia do tratamento administrado (Roustit et al, 2008; Gulati et al, 2009; Anderson 2001; Knoppert, 2011). Durante a gestação há alterações do peso e da distribuição de gordura corporal, retardamento do esvaziamento gástrico e prolongamento do tempo de transito intestinal, fatores que podem afetar a biodisponibilidade de fármacos. Observa-se também aumento do conteúdo de água no organismo e do fluido extracelular, que podem causar impacto na cinética de medicamentos hidrossolúveis. O aumento do débito cardíaco, da velocidade de ventilação e do fluxo sanguíneo para órgãos como fígado e rim

podem resultar em aumento de depuração de medicamentos. Além disso, as concentrações de proteína plasmática diminuem e o mecanismo de reabsorção do sódio aumenta, causando alterações potenciais em moléculas com altas taxas de ligação proteica. Também observa-se durante a gestação mudanças nas vias enzimáticas hepáticas, que podem alterar o metabolismo e a interação entre medicamentos. Ainda, o transporte placentário de fármacos, a compartimentalização das substâncias na placenta, embrião e feto, a biotransformação e eliminação das mesmas pelo feto podem afetar a farmacocinética dos medicamentos na gestante.

Se mulheres são subrepresentadas em ensaios clínicos, estudos realizados em grávidas são ainda mais escassos (Koren, 2011) e informações sobre eficácia e dosagem dos diferentes medicamentos durante a gravidez e a lactação são extrapoladas de dados obtidos a partir de adultos não-grávidas, de relatos de série de casos pós-comercialização ou de registros de malformações congênitas (Knoppert, 2011). Recentemente órgãos regulatórios dos EUA e da Europa publicaram políticas que estimulam a realização de estudos de fármacos a serem usados por gestantes na população-alvo e regulamentam as informações a serem dadas nas bulas sobre uso de medicamentos por gestantes (U.S. Food and Drug Administration, 2004; European Medicines Agency, 2008; U.S. Food and Drug Administration, 2009).

Estudos que avaliam a farmacocinética dos ARV durante a gestação (Mirochnik, 2000; Mirochnik e Capparelli, 2004) mostram que o comportamento dos ITRN varia pouco durante a gravidez. Análises farmacocinéticas realizadas na gravidez demonstraram diminuição da AUC da ZDV (Moodley et al, 1998; Watts et al, 1991), diminuição da C_{min}, da C_{max} e da AUC do TDF (Roustit et al, 2008) e exposição ao ABC equivalente a de adultos não-grávidas (Best et al, 2006), assim como a FTC (Roustit et al, 2008). Essa classe de medicamentos é ativada após fosforilação intracelular, sendo difícil correlacionar concentrações plasmáticas com resposta terapêutica, portanto a significância clínica das variações observadas durante

a gravidez não foi estabelecida (Mirochnik e Capparelli, 2004; Roustit et al, 2008).

Em relação aos ITRNN há mais informações sobre a farmacocinética da NVP em grávidas, já que o uso de EFV foi por muito tempo contra-indicado pelo seu potencial teratogênico e ainda não foram realizados estudos com os representantes da classe mais recentemente desenvolvidos, etravirina e rilpivirina. A dose única de NVP no peri-parto, amplamente usada na profilaxia da transmissão vertical nos países em desenvolvimento, especialmente na África, foi avaliada em dois estudos farmacocinéticos nos quais as amostras biológicas foram colhidas imediatamente antes do parto. No estudo PACTG250, que incluiu 17 voluntárias, observou-se diminuição do volume de distribuição e da C_{max}, além de aumento da depuração de NVP nas grávidas em relação a resultados observados em estudos que incluíram adultos não-grávidas (Mirochnick et al, 1998), achados contrastantes com os do HIVNET006, estudo que incluiu 21 mulheres e em que se encontrou parâmetros farmacocinéticos equivalentes aos de não grávidas (Musoke et al, 1999), assim como o observado por outro grupo de pesquisadores que avaliou as gestantes no final do terceiro trimestre porém antes do início do trabalho de parto (Mirochnick et al, 2001).

A farmacocinética da NVP em uso prolongado durante a gestação foi estudada em 12 voluntárias nos segundo ou terceiro trimestres da gravidez, nas quais a AUC e a C_{max} foram semelhantes as encontradas em adultos não grávidas (Aweeka et al, 2004), porém outros três estudos com o mesmo medicamento mostraram diminuição de AUC, de C_{min} e de C_{max} durante a gestação (von Henting et al, 2008; Veldkamp et al, 2001; Gintelmaier et al, 2006).

O valor preditivo das concentrações plasmáticas de NVP na resposta virológica não é bem estabelecido (de Vries-Sluijs et al, 2003) e as variações vistas nos estudos farmacocinéticos não parecem ter interferido com a eficácia da profilaxia, podendo ser explicadas pela grande variabilidade

interindividual da NVP e pelo pequeno número de mulheres avaliadas em cada ensaio clínico.

O uso de EFV durante a gravidez, iniciado após a fase de embriogênese, vem sendo mais frequente nos últimos anos. Em estudo que incluiu 25 gestantes em uso de EFV no terceiro trimestre da gravidez observou-se que a AUC e a Cmax não foram significativamente diferentes comparando-se a medida feita durante a gestação com a feita 6 a 12 semanas após o parto, porém a concentração de 24 horas foi menor no terceiro trimestre (1.6 vs. 2.1 mcg/mL, $p=0.01$) e 20% das voluntárias tiveram Cmin abaixo do alvo nesse período (Cressey et al, 2012). Resultados preliminares de um estudo que está sendo realizado na África do Sul, no qual parâmetros farmacocinéticos do EFV são comparados entre grávidas que usam o ARV em associação (33 mulheres) ou não (43 mulheres) com rifampicina para tratamento de co-infecção com tuberculose, foram recentemente apresentados e mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa de Cmin pré-parto em relação ao pós-parto e que a rifampicina não teve efeito significativo sobre a farmacocinética do EFV nessa população (McIlleron et al, 2012)

Os trabalhos realizados sobre a farmacocinética dos IP na gravidez mostraram menor concentração sérica de IDV, SQV, NFV (750mg de 8 em 8 horas) e LPV/r nessa população (Mirochnik e Capparelli, 2004).

Quatro estudos avaliaram os parâmetros farmacocinéticos do SQV potencializado com 100 mg de RTV na gravidez, no trabalho de parto e no pós-parto, dois deles usando a formulação em cápsulas gelatinosas (Acosta et al, 2004; Hawkins et al, 2004) e outros dois a atual formulação em comprimidos de 500mg (Burger et al, 2007; Tung et al, 2006), não se observando diferenças significativas entre os períodos analisados na AUC e na Cmin. Estudo que utilizou monitoramento terapêutico em grávidas usando dose única diária de SQV potencializado por RTV mostrou que 93% das mulheres em uso dessa dosagem de SQV atingiram as concentrações mínimas alvo (Lopez-Cortes et al, 2007).

Poucos estudos avaliaram a farmacocinética do IDV na gestação. Em 11 grávidas que receberam IDV 800mg três vezes ao dia observou-se diminuição significativa da AUC e da Cmin em relação aos valores obtidos seis semanas após o parto, esses últimos semelhantes aos vistos em adultos não-grávidas (Unadkat et al, 2007), confirmando observações anteriores feitas em pequeno número de mulheres (Hayashi et al, 2000). Trabalhos que incluíram grávidas recebendo IDV potencializado por RTV (800/200 mg duas vezes ao dia) mostraram que essa associação proporciona Cmin adequada nessa população (Tubiana et al, 2005; Kosel et al, 2003).

Análise farmacocinética comparando a AUC do NFV em gestantes tratadas com duas diferentes dosagens (750mg três vezes ao dia ou 1250mg duas vezes ao dia) mostrou maior exposição ao medicamento na posologia de duas doses diárias (Bryson et al, 2000; Bryson et al, 2002). Em estudo que incluiu 16 gestantes usando NFV na dose de 1250mg de 12 em 12 horas observou-se redução de 44% e 46% da AUC do IP nos segundo e terceiro trimestres da gravidez em relação a 6 semanas pós-parto, além de diminuição de 82% e 83% nas concentrações do metabólito ativo M8 nos mesmos momentos (Fang et al, 2012). Resultados semelhantes foram encontrados anteriormente em estudo que comparou parâmetros farmacocinéticos do NFV em 25 gestantes com mulheres não grávidas incluídas em outro ensaio clínico com o mesmo medicamento na dosagem duas vezes ao dia, observando-se redução significativa da AUC, da Cmin e da meia vida e aumento da depuração do IP no grupo avaliado (Villani et al, 2006). Alguns autores observaram Cmin do NFV abaixo do nível terapêutico na gravidez em uma proporção significativa de grávidas (Van Heeswick et al, 2004; Khuong-Josses et al, 2006; Nellen et al, 2004), principalmente no terceiro trimestre da gestação, porém sem associação com transmissão vertical do HIV ou com carga viral materna detectável no parto, resultado encontrado também com o uso da formulação em comprimidos de 650mg do NFV (Read et al, 2007).

Ensaio clínico que avaliou a farmacocinética do ATV potencializado por RTV no terceiro trimestre da gestação em 17 mulheres mostrou que não havia

diferenças significativas nas concentrações do IP em relação aos valores observados nas mesmas voluntárias após o parto (Ripamonti et al, 2007), porém estudo semelhante que incluiu 20 grávidas usando ATV/r (300/100mg por dia) e 21 usando apenas ATV (400mg por dia) mostrou AUC do ATV 21% menor nas mulheres que receberam ATV/r, apesar de C_{min} semelhante nos dois grupos (Conradie et al, 2011).

Não há dados disponíveis sobre a farmacocinética de amprenavir / fosamprenavir, tipranavir e darunavir, IP disponibilizados mais recentemente, em gestantes.

2.5 Passagem transplacentária dos ARV

Um outro aspecto a se considerar na profilaxia da transmissão vertical do HIV com ARV é a passagem transplacentária dos medicamentos, implicada tanto na teratogenicidade e toxicidade quanto na proteção do feto e do recém-nascido contra a infecção. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os ITRN e os ITRNN atravessam bem a barreira placentária (CDC, 1998; Mirochnick , 2000), ao contrário dos IP (Mirochnick et al, 2002).

Estudo realizado no sangue de cordão de 68 recém-nascidos de mulheres que usaram IDV, SQV, RTV e NFV durante a gravidez mostrou concentrações séricas abaixo do limite de detecção na maior parte dos casos (Mirochnick et al, 2002). A relação dos níveis plasmáticos de LPV, NFV, ATV e NVP em sangue de cordão e sangue materno (C:M), em estudo que avaliou 26 pares mãe-criança foi de 0,60 para NVP, 0,37 para NFV e 0,20 para ATV, não se encontrando níveis detectáveis de LPV no sangue de cordão. Esse estudo mostrou associação entre a C:M e baixo peso ao nascimento (Ivanovic et al, 2009).

Avaliação da relação entre a concentração sérica de LPV/r no sangue materno e em sangue de cordão de 14 pares mãe-criança após uso do

medicamento formulado em cápsulas gelatinosas, em dose padrão, durante a gravidez mostrou que a passagem transplacentária é baixa, havendo exposição fetal limitada ao LPV. Observou-se concentrações de LPV em sangue materno de 2,3 mcg/mL e em sangue de cordão de, 0,45 mcg/mL, valores médios obtidos de 10 voluntárias (4 casos de pares com quantidades indetectáveis de LPV foram identificados), resultando em C:M de 0,20 (Stek et al, 2006). Em estudo realizado para comparar os parâmetros farmacocinéticos do LPV e do RTV em gestantes usando a dose padrão de LPV/r em cápsulas gelatinosas com a formulação em comprimidos analisou-se a C:M em 6 casos, observando-se valor de 0,17 para o LPV total, que atingiu concentrações de 4,49 mcg/mL em sangue materno e 0,6 mcg/mL em sangue de cordão, enquanto que as concentrações de RTV foram de 320 e 30,7 ng/mL, respectivamente, resultando em C:M de 0,13 (Else et al, 2012). Em análise de 26 pares mãe-criança no qual a gestante recebeu dose aumentada de LPV/r no terceiro trimestre da gravidez, formulado em comprimidos, os autores encontraram concentrações de LPV em sangue materno de 5,2 mcg/mL e em sangue de cordão de 1 mcg/mL, com C:M de 0,2 (Best et al, 2010).

2.6 Farmacocinética do lopinavir na gestação

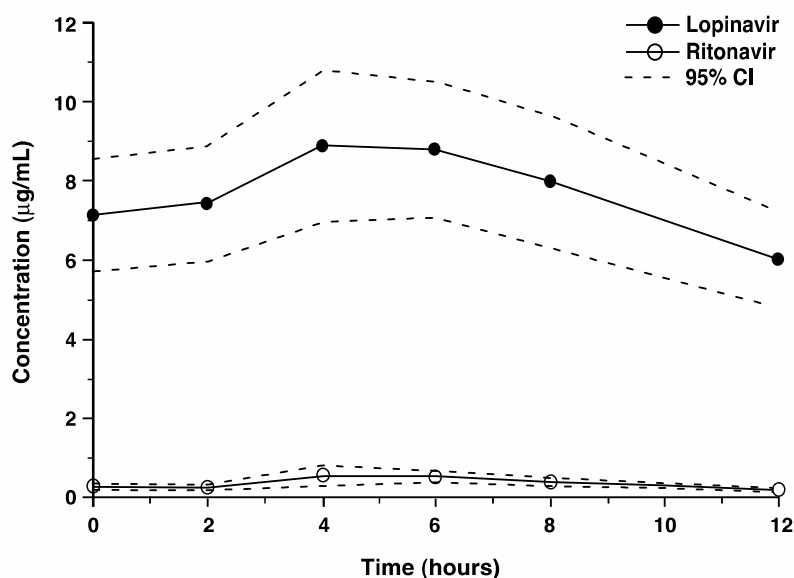
Por ser o ARV mais usado durante a gestação nos últimos anos, tanto para tratamento quanto para profilaxia da transmissão vertical do HIV, há mais informações disponíveis na literatura sobre a farmacocinética do LPV em mulheres grávidas, provenientes de estudos delineados especificamente com esse objetivo, analisando tanto a antiga formulação quanto a formulação em comprimidos, disponível atualmente. Os valores alvo dos parâmetros farmacocinéticos em gestantes são determinados a partir dos valores de adultos não grávidas, que são área sob a curva maior que 52 mcg/h/mL (percentil 10 da curva obtida a partir de estudos que incluíram adultos não-grávidas) (Murphy et al, 2001; Kaletra, 2011) e Cmin maior que 1 mcg/mL (nível terapêutico para vírus selvagem) ou que 4 mcg/mL (nível terapêutico

para vírus resistentes) (La Porte et al, 2006; van der Leur et al, 2006). Em estudo realizado em 19 portadores de HIV não grávidas em uso de LPV/r formulado em comprimidos por 3 semanas (Kaletra, 2011), observou-se os seguintes valores, considerados como alvo:

- C_{max} média (desvio padrão - DP) de 9,8 (3,7) mcg/mL aproximadamente 4 horas após a dose
- concentração pré-dose (C_{pd}) média (DP) de 7,1 (2,9) mcg/mL
- C_{min} média (DP) de 5,5 (2,7) mcg/mL
- AUC de 12 horas média (DP) de 92,6 (36,7) mcg/h/mL
- Depuração (CL/F) média (DP) de 5,98 (5,75) L/h

Os valores médios das concentrações plasmáticas de LPV nesse estudo estão expressos na figura 1.

Figura 1 – Concentrações plasmáticas médias de LPV e de RTV, com intervalo de confiança de 95%, em pacientes HIV-positivos



Fonte: Kaletra, 2011

No contexto do protocolo P1026, do Pediatric AIDS Clinical Trials Group, um estudo multicêntrico prospectivo desenhado para avaliar a farmacocinética

dos ARV durante a gravidez, foram publicados quatro trabalhos sobre o LPV/r. No primeiro deles (Stek et al, 2006) a avaliação do perfil farmacocinético do LPV/r usado na formulação em cápsulas gelatinosas por 17 mulheres no terceiro trimestre da gestação mostrou que a exposição ao medicamento no final da gravidez foi menor que os valores-alvo e que os valores obtidos das mesmas mulheres 6 a 12 semanas após o parto, observando-se durante a gestação AUC média de 44,4 mcg/h/mL e Cmin média de 1,6 mcg/mL, com 82% das voluntárias apresentando AUC menor que 52 mcg/h/mL. A conclusão desse primeiro estudo sobre a farmacocinética do LPV/r em grávidas foi a de que a dose do ARV deveria ser aumentada no final da gestação. Com base nesses resultados a dose de LPV/r usada no estudo foi aumentada para 3 cápsulas a cada doze horas (533/133mg) no terceiro trimestre da gestação, observando-se nas 26 mulheres avaliadas resultados de parâmetros farmacocinéticos mais próximos dos valores-alvo nesse período da gravidez, AUC média de 88 mcg/h/mL e Cmin de 4,1 mcg/mL, porém valores abaixo do esperado no segundo trimestre (média de AUC 57 mcg/h/mL e de Cmin 1,9 mcg/ml), levando a recomendação de que a dose do LPV/r fosse aumentada desde o início da quimioprofilaxia (Mirochnik et al, 2008). A análise de LPV livre, fração com efeito farmacológico do medicamento, foi realizada em 25 mulheres que receberam a dosagem padrão do LPV/r no protocolo P1026, observando-se no terceiro trimestre da gestação aumento de 18% em relação ao pós-parto, associado a diminuição dos níveis séricos de albumina e de alfa-1 glicoproteína ácida, proteínas plasmáticas aos quais o LPV se liga, porém os autores concluem que a magnitude desse aumento não é suficiente para compensar a diminuição dos níveis séricos de LPV total (Aweeka et al, 2010). Após a substituição da antiga formulação por comprimidos foram avaliadas, por esse mesmo grupo de pesquisadores, 33 mulheres que receberam dose padrão do segundo trimestre da gravidez e no pós-parto e dose aumentada (600/150mg por dose) no terceiro trimestre da gestação, observando-se área sob a curva média de 72, 96 e 133 mcg/h/mL, respectivamente, reforçando a recomendação de se usar dose aumentada durante toda a gravidez também com a formulação em comprimidos (Best et al, 2010).

Estudos realizados por outros grupos usando a formulação em cápsulas gelatinosas do LPV na dose padrão e avaliando resultados de coortes de grávidas que realizavam monitoramento terapêutico de drogas tiveram resultados diferentes. Medidas das C_{pd} de 21 mulheres em Londres, 26 em todo o Reino Unido e 26 na Itália mostraram valores médios de 3,66, 2,96 e 5,5 mcg/mL, respectivamente, observando-se que 75 a 93% das mulheres tinham C_{min} maior que o nível terapêutico para vírus selvagem (Lyons, 2007b; Manavi, 2007; Baroncelli, 2008). Estudo semelhante realizado na França, que incluiu 101 mulheres no segundo ou no terceiro trimestre da gestação, mostrou C_{min} de LPV de 3,8 e 3,3 mcg/mL nestes momentos, respectivamente, com correlação estatística entre concentração de LPV e carga viral materna indetectável no parto (Peytavin et al, 2007). Análise retrospectiva dos resultados de monitorização terapêutica de drogas realizada no Reino Unido de maio de 2004 a março de 2007 mostrou que das 76 grávidas em uso de LPV/r 89% tinham C_{min} maior que 1 mcg/mL (Caswell et al, 2011).

A necessidade de aumento da dose de LPV/r durante a gravidez foi estudada através de análise de população usando dados disponíveis da farmacocinética do ARV em 145 mulheres HIV-positivas, 74 delas grávidas, obtendo-se um modelo final para determinar a probabilidade de se alcançar os valores-alvo através das simulações do método de Monte Carlo. Observou-se que com a dose padrão do LPV/r a probabilidade de atingir C_{min} maior que 1 mcg/mL era de 99% para mulheres não grávidas e 96% para as grávidas, enquanto que para C_{min} necessária para se obter nível terapêutico para vírus resistentes as probabilidades eram de 55% e 21%, respectivamente, aumentando para 87% e 53% com o aumento da dose para 600mg de LPV duas vezes ao dia. Os autores concluem que um aumento de dose deve ser considerado em gestantes com uso prévio de IP, empiricamente ou guiada por monitoramento terapêutico de ARV (Bouillon-Pichault et al, 2009).

Após a disponibilização do LPV/r com formulação em comprimidos dois estudos compararam esta com a formulação em cápsulas gelatinosas durante a gestação. Análise farmacocinética realizada nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e 5 semanas após o parto em 19 gestantes do Reino Unido recebendo dose padrão de LPV/r (6 cápsulas gelatinosas ou 4 comprimidos por dia) mostrou valores de AUC e de C_{min} 15% e 25% maiores nas voluntárias que tomaram comprimidos que nas que tomaram a formulação antiga, respectivamente. Apesar de os valores desses dois parâmetros estarem significativamente diminuídos na gravidez em relação ao pós-parto, 18 das 19 mulheres tinham C_{min} maior que 1 mcg/mL, 17/19 tinham carga viral do HIV indetectável no parto e não houve transmissão vertical do HIV, concluindo-se que não havia necessidade de aumento de dose durante a gravidez (Else et al, 2012). Esses resultados são semelhantes aos encontrados anteriormente por um grupo de pesquisadores que comparou o uso das duas diferentes formulações em 12 gestantes, seis em cada grupo (Khuong-Josses et al, 2007). No estudo de Else e colaboradores foi medida também a concentração de fração livre do LPV, observando-se valores 27 e 17% maiores nos segundo e terceiro trimestres da gravidez que no pós parto nas mulheres que tomaram a formulação em comprimidos, sem variação significativa em relação ao uso de cápsulas gelatinosas, podendo compensar em parte as menores concentrações de LPV total na gestação.

Outros grupos realizaram estudos sobre o LPV/r formulado em comprimidos e concluíram que não havia necessidade de aumento da dose durante a gravidez. Trabalho realizado na Irlanda avaliou os resultados de exames de monitoramento dos níveis terapêuticos de ARV realizados rotineiramente por 46 gestantes que recebiam a dose padrão do medicamento (4 comprimidos por dia) e observou que a concentração mínima de LPV estava acima do nível terapêutico em 87% das medidas, realizadas nos primeiro, segundo e terceiro trimestres da gestação e no pós-parto (Lambert et al, 2011). Esses autores também mediram a fração livre de LPV e não encontraram variação significativa nas concentrações obtidas durante a gravidez e após o parto, sugerindo que um aumento do componente farmacologicamente ativo não compensa a menor concentração total do fármaco na gravidez. Dois estudos

farmacocinéticos foram realizados na Tailândia, incluindo respectivamente 38 e 20 gestantes que foram tratadas com a dose habitual de lopinavir/r (2 comprimidos de 12 em 12 horas) e ambos observaram que, apesar da redução da AUC e da C_{min} do fármaco no terceiro trimestre em relação aos demais momentos estudados (segundo trimestre e pós-parto), os níveis atingidos estavam acima do terapêutico, não recomendando aumento da dose (Cressey et al, 2010; Ramautarsing et al, 2011). Em trabalho realizado nos EUA com 12 mulheres em uso de LPV/r na dose padrão realizou-se estudo farmacocinético no segundo e no terceiro trimestres da gravidez (20-24 e 30 semanas, respectivamente), seguido por aumento da dose para 500/125mg (2 comprimidos de uso adulto e um de uso pediátrico) duas vezes ao dia e nova análise com 32 semanas de gestação (Patterson et al, 2011). Duas semanas após o parto a dose padrão de LPV/r foi reintroduzida e a última análise farmacocinética foi feita 8 semanas após o parto. Os autores encontraram valores médios de C_{min} de 5,2, 4,0, 4,9 e 7,2 mcg/mL nos 4 pontos estudados e de AUC de 61,3, 54,1, 56,1 e 96 mcg/h/mL, respectivamente, concluindo que, apesar das concentrações de LPV total e livre aumentarem linearmente com o aumento da dose, os valores encontrados com a dose padrão estavam dentro do alvo esperado, não recomendando aumento de dose. Também foi realizada medida da fração livre do LPV nesse trabalho, demonstrando-se que todas as voluntárias tinham valores de 70 vezes a IC₅₀ para vírus selvagem antes do aumento da dose.

Os diferentes guias sobre profilaxia da transmissão vertical fazem recomendações conflitantes sobre a dose adequada de LPV/r a ser usada durante a gravidez: o publicado pelo Departamento de Saúde dos EUA sugere dose aumentada (600/150mg duas vezes ao dia) do IP durante toda a gestação (Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission, 2011), o britânico sugere dose padrão (de Ruiters et al, 2008), assim como o brasileiro, que porém recomenda considerar dose aumentada no terceiro trimestre em mulheres com exposição prévia a IP (Brasil, 2010), o da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2004)

e o europeu (European AIDS Clinical Society, 2011) não fazem nenhuma recomendação específica sobre dose desse ARV.

2.7 Farmacocinética do ritonavir em baixas doses na gestação

O uso de potencializadores em associação com ARV da classe dos IP tem o objetivo de melhorar as características farmacológicas desta classe de medicamentos, que usados isoladamente incluem aspectos desfavoráveis como dependência de alimentos ou líquidos para melhor biodisponibilidade, grande variabilidade inter e intraindividual devido a metabolização após a primeira passagem pelo citocromo P450, alta taxa de ligação proteica, variabilidade da meia vida celular causada por efluxo pela glicoproteína P e baixa penetração nos santuários virais, como sistema nervoso central. O RTV, inicialmente usado como ARV ativo em doses de 1.200mg por dia, foi identificado como potencializador da maior parte dos outros IP quando usado em doses mais baixas (100 a 200mg por dose) por inibir a CYP3A4 e 5na parede intestinal e no fígado, além da glicoproteína P (Moyle & Back, 2001; Estrela et al, 2008), resultando, de modo geral, em maior comodidade posológica (menor número de doses e de comprimidos, menor influência do status prandial), menor variabilidade inter e intraindividual e maior exposição aos fármacos (maior potência, especialmente para vírus resistentes, diminuição da interação prejudicial com outros medicamentos, melhor penetração em santuários virais).

A ação potencializadora do RTV pode ser de dois tipos, dependendo da farmacocinética da substância potencializada: em ARV com alta taxa de metabolização após a primeira passagem pelo citocromo P450, como SQV e LPV, ocorre aumento de C_{max}, C_{min} e AUC, com pequeno efeito na meia vida; em ARV com biodisponibilidade razoável e meia vida curta, como IDV e amprenavir, ocorre aumento predominantemente em C_{min}, AUC e tempo de meia-vida (Moyle & Back, 2001; Hill et al, 2009).

A baixa dose de RTV usado como potencializador não têm efeito terapêutico ARV (Kaletra, 2011). Os valores médios das concentrações plasmáticas de RTV obtidos em estudo com 19 voluntários HIV-positivos após 3 semanas de uso da dose padrão de LPV/r em comprimidos estão expressos na figura 1.

A farmacocinética do RTV é influenciada pelos mesmos fatores que alteram a farmacocinética do LPV durante a gravidez. Conhecer os parâmetros farmacocinéticos do RTV usado como potencializador é importante para determinar em que medida alterações nos parâmetros do IP ativo podem ser causadas por uma menor exposição ao potencializador.

Cinco dos estudos que analisaram parâmetros farmacocinéticos do LPV/r em gestantes apresentam resultados dos dois fármacos. O uso de formulação em cápsulas gelatinosas em dose padrão mostrou, no terceiro trimestre da gravidez e no pós-parto, respectivamente, AUC de 3,1 e 4 mcg/h/mL e Cmin de 0,14 e 0,18 mcg/mL do RTV, diferenças que não foram estatisticamente significativas (Stek et al, 2006). Em estudo comparativo entre as duas formulações, ambas em dose padrão, observou-se AUC no grupo que recebeu comprimidos de 3,6, 3 e 6 mcg/h/mL e Cmin de 0,206, 0,156 e 0,266 mcg/mL de RTV (a diferença entre Cmin em qualquer momento da gravidez e no pós-parto foi estatisticamente significante, $p < 0,029$), nos segundo e terceiro trimestres da gestação e no pós parto, respectivamente, valores 56% mais elevados que os observados nas voluntárias que receberam formulação em cápsulas gelatinosas, porém essa diferença não teve significância estatística (Else et al, 2012). Estudo realizado com a formulação em comprimidos em dose aumentada no terceiro trimestre e padrão nos demais momentos revelou AUC de 3,6, 4,2 e 5,9 mcg/h/mL e Cmin de 0,13, 0,14 e 0,21 mcg/mL de RTV nos segundo e terceiro trimestre da gravidez e no pós-parto, respectivamente (Best et al, 2010). Nos dois estudos realizados na Tailândia os valores observados foram semelhantes: AUC de 3,2 mcg/h/mL e Cmin de 0,08 mcg/mL no terceiro trimestre da gestação (Cressey et al, 2010) e AUC de 2,5, 3 e 5,6 mcg/h/mL e Cmin de 0,05, 0,08 e 0,16 mcg/mL nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós-parto, respectivamente (Ramautarsing et al, 2011). Considerando que o valor alvo da AUC do RTV

em adultos recebendo dose padrão de LPV/r comprimidos é de $3,8 \pm 1,8$ mcg/h/mL (Murphy et al, 2001) os estudos em grávidas mostram que, apesar da diferença observada nos resultados obtidos durante a gravidez e no pós-parto, a exposição ao fármaco potencializador é a esperada, não sendo responsável pela menor exposição ao LPV.

III. OBJETIVOS

Objetivo geral

Descrever a farmacocinética do LPV/r em comprimidos durante a gestação, na dosagem padrão recomendada para adultos e em dosagem aumentada.

Objetivos específicos

- Comparar os parâmetros farmacocinéticos do LPV e do RTV em grávidas usando dosagem padrão e dosagem aumentada do LPV/r formulado em comprimidos;
- Determinar se a dosagem padrão e/ou a dosagem aumentada do LPV/r formulado em comprimidos durante a gestação confere exposição ao LPV e ao RTV equivalente à observada nas mesmas mulheres após o término da gestação.
- Avaliar a passagem transplacentária do LPV e do RTV através da relação entre a concentração sérica no sangue materno no momento do parto e no sangue de cordão das duas dosagens (padrão e aumentada) de LPV/r durante a gestação;
- Descrever a tolerabilidade das duas dosagens (padrão e aumentada) do LPV/r durante a gestação;
- Descrever a taxa de transmissão vertical do HIV para os filhos das gestantes incluídas no estudo.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Este é um estudo aberto, prospectivo, randomizado, para avaliar a farmacocinética do LPV/r formulado em comprimidos em combinação com ITRN em gestantes portadoras do HIV, em duas dosagens diferentes:

- Grupo 1 (dosagem padrão): LPV/r 200/50 mg dois comprimidos de 12 em 12 horas (400/100mg por dose, 800/200mg por dia) durante a gravidez e após o parto;
- Grupo 2 (dosagem aumentada): LPV/r 200/50 trles comprimidos de 12 em 12 horas (600/150mg por dose, 1.200/300mg por dia) durante a gravidez e dois comprimidos de 12 em 12 horas (400/100mg por dose, 800/200mg por dia) após o parto.

O tratamento do estudo foi iniciado após a randomização da voluntária no estudo (a qualquer momento entre 14 e 30 semanas de idade gestacional) e foi mantido por no mínimo 6 semanas após o parto.

4.2 População do estudo

Participaram do estudo 60 gestantes infectadas pelo HIV, maiores de 18 anos, que procuraram acompanhamento no ambulatório de DST/AIDS do Hospital Geral de Nova Iguaçu ou no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. As 60 pacientes foram alocadas aleatoriamente numa razão de 1:1 (30 pacientes em cada braço do estudo) em um dos dois grupos do estudo (dosagem padrão ou dosagem aumentada de lopinavir/r).

A elegibilidade das pacientes triadas para o estudo foi baseada nos critérios de inclusão e de exclusão descritos a seguir.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Capacidade de consentir e desejo de participar do estudo, documentado por assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) específico do estudo;
- 18 anos ou mais de idade;
- Gestação documentada por exame de urina, sangue ou ultrassonografia;
- Idade gestacional de 14 a 30 semanas, calculada por ultrassonografia, exame obstétrico ou data da última menstruação, o que for considerado mais exato a critério do médico investigador;
- Infecção pelo HIV documentada por dois testes sorológicos usando métodos diferentes ou exame de carga viral do HIV com resultado positivo;
- Intenção de continuar o tratamento do estudo por pelo menos 6 semanas após o parto.

4.2.2 Critérios de exclusão

- História de hipersensibilidade ao LPV ou ao RTV;
- Necessidade de uso de medicamentos concomitantes contra-indicados em combinação com LPV/r;
- Qualquer condição que, na opinião do médico pesquisador, prejudique a participação e cumprimento dos procedimentos do estudo.

As crianças nascidas das gestações acompanhadas no estudo foram analisadas para definição do status sorológico do HIV. Informações sobre as crianças foram obtidas do prontuário médico das mesmas. Nenhum procedimento experimental foi realizado nos bebês após o nascimento, seguindo-se as recomendações do Guia de Tratamento: Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes (Brasil, 2010) para as etapas de parto e do período neonatal da profilaxia da transmissão vertical do HIV.

4.3 Medicamento do estudo

O medicamento do estudo foi o LPV/r formulado em comprimidos, cada um contendo 200mg de LPV e 50mg de RTV, de um mesmo lote, doado pelo Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais especificamente para uso nesse estudo.

A combinação preferencial de ITRN recomendada para uso em associação com o LPV/r durante o estudo foi ZDV co-formulada com 3TC, na dose de 300/150mg de 12 em 12 horas. Combinações alternativas podiam ser escolhidas pelos médicos da equipe do estudo a qualquer momento do tratamento, de acordo com o histórico de uso de ARV, resultados de exames de genotipagem e eventual toxicidade relacionada a esta classe de medicamentos, exceto pela combinação de ddl e d4T, contra-indicada durante a gravidez.

Os ARV foram fornecidos em quantidade suficiente para uso contínuo até a consulta subsequente às voluntárias, que foram orientadas a devolver os frascos vazios, parcialmente usados ou não usados para o farmacêutico do centro de pesquisa, que realizou a contabilidade e verificou a adesão ao tratamento do estudo.

4.4 Parâmetros, definições e técnicas usados no estudo

4.4.1 Clínicos

História médica

Obtenção de história médica completa e de dados demográficos, realizada durante o período de triagem para o estudo, incluiu data de nascimento, raça auto-referida, queixas atuais, patologias pregressas, antecedentes obstétricos, antecedentes familiares, hábitos (tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas), data de diagnóstico da infecção pelo HIV, histórico de uso de ARV, medicação concomitante usadas nos 30 dias que antecederam a triagem, resultados de exames subsidiários prévios.

Atualização de história médica

Atualização de história médica incluiu obtenção de informações sobre queixas, sintomas e uso de medicamentos concomitantes.

Exame físico e sinais vitais

Exame físico completo incluiu altura (apenas na consulta de triagem), peso, avaliação de cabeça e pescoço, cardíaca, pulmonar, abdominal, de linfonodos periféricos, de pele e anexos. Medidas de sinais vitais incluíram frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura axilar.

Condições patológicas presentes na inclusão no estudo

Qualquer diagnóstico registrado no prontuário médico e verificado como ativo pelos médicos do estudo na consulta de entrada, com base na avaliação clínica e nos exames laboratoriais de triagem, foi considerado como condição patológica presente no momento da inclusão no estudo. Na apresentação dos resultados essas condições patológicas foram todas agrupadas e a frequência de existência de pelo menos uma delas foi mostrada em cada grupo de tratamento, assim como uma lista nominal destes diagnósticos foi feita.

Eventos adversos e eventos adversos graves

Evento adverso (EA) foi definido como qualquer ocorrência médica indesejável apresentada pelas voluntárias do estudo, incluindo sintomas, sinais, resultados anormais de exames de laboratório, piora de condição pré-existente ou doença intercorrente. Os EA foram classificados quanto a intensidade, relação de causalidade com o medicamento do estudo e gravidade. A intensidade dos EA foi classificada de acordo com a tabela de toxicidade da *Division of AIDS* dos *National Institutes of Health* (NIH) do governo dos EUA, versão de 2004 (anexo I) e os eventos não previstos na tabela tiveram sua intensidade classificada de acordo com os seguintes parâmetros:

- Leve (grau 1): passageiro e facilmente tolerado pela voluntária.
- Moderado (grau 2): causou desconforto a voluntária e interferiu nas suas atividades habituais.
- Severo (grau 3): causou interferência considerável nas atividades normais da voluntária, podendo ser incapacitante
- Ameaça a vida (grau 4): causou interferência considerável nas atividades normais da voluntária e representou um risco de vida.

Para avaliar a relação de causalidade entre o EA e o medicamento do estudo foram usados os seguintes critérios:

- Provável: O evento adverso tinha uma relação temporal forte com LPV/r ou recorreu com a reintrodução e uma outra etiologia era improvável ou significativamente menos provável.
- Possível: O evento adverso tinha uma relação temporal forte com LPV/r e uma etiologia alternativa era igualmente ou menos provável.
- Provavelmente Não: O evento adverso tinha pequena ou nenhuma relação temporal com LPV/r e/ou existia uma etiologia alternativa mais provável.
- Não Relacionado: O evento adverso foi decorrente de uma doença de base ou simultânea ou efeito de outro medicamento.

Foram considerados eventos adversos graves (EAG) os eventos que resultaram em morte, risco de vida, hospitalização ou prolongamento de hospitalização pré-existente, incapacidade significativa, anomalia congênita ou outros desfechos que os médicos do estudo julgassem importantes.

Adesão ao tratamento do estudo

A adesão ao tratamento do estudo foi verificada através do recordatório dos últimos 3 dias de tratamento e da contabilidade de comprimidos retornados de LPV/r e dos demais ARV prescritos. Em todas as consultas as pacientes

foram interrogadas sobre o número de doses do tratamento prescrito que deixaram de tomar nos 3 dias anteriores e foi calculada a relação entre número de doses tomadas e de doses prescritas. A cada dispensação, após a primeira, foram contabilizados o número de comprimidos retornados de LPV/r e dos demais ARV, calculando-se a relação entre número de comprimidos retornados e de comprimidos que deveriam ter sido retornados de acordo com a dose prescrita.

Avaliação do status sorológico do HIV nos bebês

A avaliação do status sorológico em relação ao HIV nas crianças nascidas da gestação avaliada foi feita através da quantificação do RNA do HIV em sangue periférico e/ou sorologia, com os seguintes critérios:

- HIV-positivo: Dois testes de quantificação do RNA plasmático positivos entre um e seis meses de vida, sendo um destes após o quarto mês ou sorologia positiva em duas amostras de sangue utilizando-se duas metodologias diferentes após os 18 meses de idade;
- HIV-negativo: Dois testes de quantificação do RNA plasmático negativos entre um e seis meses de vida, sendo um destes após o quarto mês e sorologia anti-HIV não reagente após 12 meses de idade ou sorologia anti-HIV negativa após os 18 meses de idade.

4.4.2 Laboratoriais

Exames laboratoriais de segurança

Os exames laboratoriais realizados para monitoramento de segurança incluíram hemograma completo, tempo e atividade de pró-trombina, análise de sedimentos urinários e dosagens séricas de glicemia, uréia, creatinina, sódio, potássio, amilase, bilirrubina total e frações, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), gama glutamil-transferase (gama-GT), fosfatase alcalina, desidrogenase láctica (DHL), ácido úrico, colesterol total e frações, triglicérides. Todos esses exames foram realizados pelos métodos usados rotineiramente no laboratório do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC).

Sorologias

Foram realizadas sorologias para Hepatite B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total) e para Hepatite C caso não houvesse documentação prévia de resultados desses exames no prontuário médico no último ano, pelos métodos habituais do laboratório do IPEC.

Foi realizada sorologia anti-HIV se a paciente não tivesse uma previamente realizada e documentada no prontuário médico, pelos métodos habituais do laboratório do IPEC. Foram realizadas sorologias para toxoplasmose, rubéola e sífilis, pelos métodos habituais do laboratório do IPEC.

Exames para monitoramento da infecção pelo HIV

Foram realizadas contagem de subpopulações de linfócitos T, por citometria de fluxo e medida de RNA viral em sangue periférico (carga viral), pela técnica de NASBA.

4.4.3 Farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos analisados no estudo são definidos como (Buxton, 2007):

AUC _[0-12]	Área sob a curva de concentração <i>versus</i> tempo do tempo 0 (zero) ao tempo 12h, calculada pela somatrapezoidal, expressa em horas – microgramas por mililitro (h*mcg/mL)
C _{12h}	Concentração plasmática obtida na amostra coletada 12 horas após a dose anterior do medicamento do estudo, expressa em microgramas por mililitro (mcg/mL - para o LPV) ou em nanogramas por mililitro (ng/mL - para o RTV)
C _{max}	Pico de concentração máxima, obtido diretamente dos dados, expresso em microgramas por mililitro (mcg/mL - para o LPV) ou em nanogramas por mililitro (ng/mL - para o RTV)
C _{min}	Concentração mínima, obtida diretamente dos dados,

	expressa em microgramas por mililitro (mcg/mL - para o LPV) ou em nanogramas por mililitro (ng/mL - para o RTV)
Cpd	Concentração plasmática obtida na amostra coletada imediatamente antes da dose observada do medicamento do estudo, expressa em microgramas por mililitro (mcg/mL - para o LPV) ou em nanogramas por mililitro (ng/mL - para o RTV)
Depuração (CL/F)	Depuração ou <i>clearance</i> aparente, expressa em litros por hora (L/h)
Volume de distribuição (VD)	Volume teórico de distribuição, expresso em litros (L)
Tempo máximo (T _{max})	Tempo para atingir a C _{max} , expresso em horas (h)
Tempo mínimo (T _{min})	Tempo para atingir a C _{min} , expresso em horas (h)

4.5 Procedimentos do estudo

4.5.1 Clínicos e laboratoriais

Consulta de triagem

- Obtenção do consentimento;
- Verificação da elegibilidade
- Dados demográficos
- História médica
- Medicações concomitantes
- Exame físico e sinais vitais
- Coleta de sangue em jejum e urina para realização de exames de segurança, sorologias e exames de monitoramento da infecção pelo HIV

Consulta de inclusão no estudo

Realizada até 14 dias após a consulta de triagem (janela de + 3 dias),

- Verificação da elegibilidade
- Atualização da história médica

- Diagnóstico de condições patológicas
- Captura de EA
- Atualização das medicações concomitantes
- Exame físico completo e sinais vitais
- Avaliação da idade gestacional
- Randomização
- Início do tratamento do estudo (dose diretamente observada)

Consulta de semana 2

Realizada 14 dias após o início do tratamento do estudo (janela de \pm 3dias).

- Atualização da história médica
- Captura de EA
- Atualização das medicações concomitantes
- Coleta de sangue para realização de hemograma, TGO e TGP
- Exame físico completo, peso e sinais vitais
- Verificação da adesão ao tratamento

Consultas mensais

Realizadas a cada 30 dias a partir do primeiro dia de tratamento (janela de \pm 5 dias).

- Atualização da história médica e revisão do prontuário do pré-natal
- Captura de EA
- Atualização das medicações concomitantes
- Exame físico completo, peso e sinais vitais
- Verificação da adesão ao tratamento.

Consultas trimestrais

Realizadas ao final do segundo (idade gestacional de 28 semanas) e do terceiro (idade gestacional de 36 semanas) trimestres da gestação, coincidindo com uma visita mensal (janela de + 5 dias). Os seguintes procedimentos adicionais foram realizados:

- Exames de segurança
- Exames de monitoramento da infecção pelo HIV.

Momento do parto

- Coleta de 10 mL de sangue materno o mais próximo possível do momento do parto, em tubo com heparina (*VacuTainer*® tampa verde);
- Coleta de 10 mL de sangue de cordão imediatamente após a retirada da placenta em tubo com heparina (*VacuTainer*® tampa verde);
- Coleta de informações sobre o horário da tomada da última dose do LPV/r e da última refeição realizada.

Visitas para coleta de sangue – estudo farmacocinético

Foram realizadas de uma a três consultas para estudo intensivo de farmacocinética, no mínimo duas semanas após o início do tratamento do estudo, de acordo com a idade gestacional na entrada no estudo e no parto, nos seguintes momentos:

- segundo trimestre da gestação, entre 20 e 28 semanas de gravidez, realizada nas voluntárias que entraram no estudo com idade gestacional de até 25 semanas, sem contra-indicação clínica para coleta de sangue e que compareceram para a visita antes de completar 28 semanas de gestação;
- terceiro trimestre da gestação, entre 30 e 36 semanas de gravidez, realizada nas voluntárias que não tiveram parto antes da 30^a semana de gestação, sem contra-indicação clínica para coleta de sangue e que compareceram para a visita antes do parto;
- 6 semanas após o parto, realizada nas voluntárias que fizeram pelo menos uma análise farmacocinética durante a gravidez, sem contra-indicação clínica para coleta de sangue e que compareceram para a visita após o parto.

As recomendações para alimentação e ingestão dos medicamentos nas 24 horas anteriores a esta visita foram:

- Não ingerir alimentos e bebidas contendo xantina (chá preto e mate, café, leite achocolatado, coca-cola, pepsi-cola, chocolate);
- Refeição noturna (jantar) padronizada, as 19:00h, pobre em proteína animal e rica em carboidratos, constituída de dois ou três pedaços de pizza de

muçarela com laranjada e uma fatia de goiabada (esses alimentos foram fornecidos as voluntárias pela equipe do estudo, entregues no domicílio ou retiradas no centro de pesquisa, em quantidade suficiente para a refeição dos moradores da casa);

- Dose noturna dos ARV as 20:00h;
- Jejum até o dia seguinte (pelo menos 12 h).

No dia da visita as voluntárias foram orientadas a chegar ao centro de pesquisa as 07:00hs e os seguintes procedimentos foram feitos em relação a alimentação e uso dos ARV:

- Café da manhã até as 07:30h, composto por um pão com manteiga e 200 mL de laranjada;
- Dose observada dos ARV as 08:00h, ingerida com cerca de 200 mL de água;
- Liberação da ingestão de água duas horas após a tomada dos medicamentos;
- Liberação de alimentos 4 horas após a administração do medicamento em estudo. As refeições após este período foram feitas conforme a rotina institucional.

Nessas consultas também foi feita verificação da adesão ao tratamento.

Os seguintes procedimentos foram seguidos para coleta das amostras de sangue:

- Medida de peso corporal imediatamente após o café da manhã;
- Medida de pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura e ritmo respiratório imediatamente antes da coleta da primeira amostra de sangue;
- Monitoramento de pressão arterial e frequência cardíaca antes da coleta de cada amostra de sangue;
- Instalação de escalpe em veia superficial, preferencialmente no antebraço do membro não-dominante;

- Coleta de 8 mL de sangue em tubo heparinizado (VacuTainer® tampa verde) imediatamente antes da dose de LPV/r (hora zero) e nas horas um, dois, três, quatro, cinco, seis, oito, dez e doze após a dose.

Os seguintes procedimentos foram seguidos para manejo das amostras de sangue:

- Identificação dos tubos com etiquetas contendo o número da voluntária no estudo, data e hora da coleta e o momento em relação a gravidez (segundo e terceiro trimestres ou pós-parto);
- Transporte até o laboratório local em caixas de isopor contendo gelo imediatamente após cada coleta;
- Centrifugação a 4.000 rpm durante 10 minutos imediatamente após a chegada ao laboratório local;
- Plasma sobrenadante pipetado e transferido para criotubos estéreis em alíquotas de 1 mL, rotulados com etiquetas idênticas as do tubo primário de coleta;
- Acondicionamento em caixas específicas para criotubos, em posição vertical;
- Armazenamento imediato em freezer a menos 70 graus centígrados, no centro de pesquisa.

As amostras foram posteriormente transportadas para o Laboratório de Farmacométrie (LabFarma) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) em bloco, em caixas térmicas contendo gelo seco e conservada a -70°C.

Consulta pós-parto

Realizada 6 a 8 semanas após o parto.

- Exame físico completo e sinais vitais
- Atualização da história médica e revisão do prontuário, para coleta de dados sobre o parto.
- Captura de EA
- Atualização das medicações concomitantes

- Verificação da adesão ao tratamento.
- Exames de segurança
- Exames de monitoramento da infecção pelo HIV.
- Suspensão dos medicamentos do estudo nas mulheres que usaram apenas para profilaxia da transmissão vertical do HIV ou manutenção dos medicamentos para as mulheres com indicação de tratamento da infecção pelo HIV

Avaliações obstétricas

As gestantes incluídas no estudo fizeram acompanhamento pré-natal de rotina e a regularidade das consultas e as avaliações realizadas foram determinadas pelos obstetras.

Revisão de prontuário dos bebês

O prontuário dos bebês nascidos das gestações avaliadas no estudo foi revisto para determinação do status sorológico da criança em relação ao HIV.

4.5.2 Análise farmacocinética

A análise farmacocinética foi realizada por método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), com detecção por espectrometria de massa sequencial - ou *tandem* -após ionização por *electrospray* de íons positivos (ESI-MS/MS), que permite análise simultânea de LPV e de RTV (Estrela et al,2008).Todas as etapas da análise foram realizadas de acordo com as Boas Práticas de Laboratório e executadas conforme os Procedimentos Operacionais Padrão vigentes no Laboratório de Farmacomетria (LabFarma) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Foi utilizado como padrão interno o produto Abbott A 86093.0.

O procedimento analítico foi validado no espectrômetro de massa API 3200™ LC/MS/MS (AB Sciex) acoplado ao equipamento de cromatografia líquida Agilent 1200™ (Agilent technologies). As curvas de calibração foram realizadas nas faixas de concentrações para LPV de 10 a 1000 mcg/mL e para RTV de 2 a 300 ng/mL. O método possui limite inferior de quantificação

(LIQ) de 0,05 ng/mL de ambos os analitos em plasma e tempo de corrida de 5 minutos.

Foram usados os resultados dos testes de estabilidade de amostras realizados anteriormente (Estrela et al, 2008), repetindo-se o ciclo de congelamento para as amostras coletadas nesse estudo e determinando-se que os analitos mantiveram-se quimicamente inalterados entre o armazenamento e a realização do ensaio analítico.

Após a validação do método e a determinação da estabilidade das amostras realizou-se a quantificação dos analitos nas amostras colhidas das voluntárias do estudo, de acordo com os procedimentos descritos a seguir:

- Retirada das amostras do freezer em número suficiente para as corridas a serem realizadas no mesmo dia, de acordo com a capacidade do equipamento, o tempo de corrida e a velocidade de processamento (de 100 a 300 amostras por dia);
- Diluição das amostras em plasma branco nas seguintes proporções: 1:20 nas amostras de terceiro trimestre da gestação, 1:40 nas amostras de segundo trimestre, de pós-parto e de sangue materno colhido na hora do parto. As amostras de sangue de cordão não foram diluídas. Estes parâmetros foram definidos considerando-se os limites inferior e superior de detecção do teste validado e as concentrações esperadas dos analitos de acordo com dados da literatura;
- Preparo das amostras de controle de qualidade e curva de calibração;
- Injeção dos lotes preparados no equipamento, incluindo amostras de controle de qualidade (alta, média e baixa concentrações, em no mínimo quadruplicata de cada), sete níveis de concentração para a curva de calibração (em triplicatas) e 124 amostras das voluntárias do estudo;
- As saídas do equipamento, constituídas por tabelas com os valores de concentração dos analitos encontrados para cada amostra injetada, foram analisadas individualmente. Os resultados das corridas de cada lote foram considerados aceitáveis se 67% das amostras de controle de qualidade tivessem variação menor que 15% em relação aos seus valores nominais e o teste foi repetido caso esse critério não fosse alcançado. Nas

amostras em que encontrou-se valores abaixo do LIQ ou acima do limite máximo de detecção o teste também foi repetido. Para a análise final considerou-se os resultados da repetição da análise;

- Determinação da porcentagem de recuperação dos analitos e do padrão interno, multiplicando o valor obtido pelas diluições realizadas em cada momento de coleta;
- As tabelas de dados de saída foram convertidas para tabelas do software Excel® (Microsoft Office 2007) através de função do próprio equipamento e importadas para o software WinNolin®, versão 6.2.1, para a realização da análise estatística.

4.6 Considerações estatísticas

4.6.1 Tamanho da amostra

Estudo de farmacocinética realizado com a formulação em comprimidos do LPV/r mostrou que o coeficiente de variação da AUC do medicamento (0 – infinito) foi de 34% (Kaletra, 2011). Utilizando teste t bicaudado e estimando o coeficiente de variação em 35% foi calculado que uma amostra de 20 pacientes em cada grupo do estudo teria um poder mínimo de 80% para detectar diferença de pelo menos 30% na área sob a curva do lopinavir entre os dois grupos de tratamento e um erro tipo 1 de 0.05. Estimando que cerca de 25 a 30% das pacientes pudesse perder uma das visitas de coleta de sangue para análise farmacocinética, foram incluídas 30 pacientes em cada braço do estudo (60 no total).

4.6.2 Desfechos

Desfechos primários

- Parâmetros farmacocinéticos do LPV (AUC_{0-12} , C_{min} , C_{12h} , C_{max} , C_{pd} , depuração, VD , T_{max} , T_{min})
- Parâmetros farmacocinéticos do ritonavir (AUC_{0-12} , C_{min} , C_{12h} , C_{max} , C_{pd} , depuração, VD , T_{max} , T_{min})

Desfechos secundários

- Carga viral do HIV materna próxima ao parto
- Eventos adversos
- Status dos bebês em relação ao HIV

4.6.3 Randomização

Uma lista de randomização foi gerada em computador, usando o programa SAS versão 9.1.4, com blocos de permutação de tamanho 6, atribuindo previamente um grupo de tratamento (dose padrão ou dose aumentada de LPV/r) a cada voluntária relacionado a um número de randomização. A lista de números sequenciais com o respectivo esquema de tratamento foi mantida com um membro da equipe do estudo, responsável por receber o formulário de pedido de randomização de um dos médicos (por fax ou em mãos), verificar o próximo número disponível na lista, preencher as informações sobre o grupo de tratamento no formulário e devolver ao médico, por fax ou em mãos. O procedimento de randomização foi realizado na consulta de inclusão do estudo.

4.6.4 Análise dos dados

Os dados clínicos e demográficos foram coletados em fichas clínicas desenvolvidas especificamente para esse estudo, preenchidas pelos membros da equipe responsáveis por cada procedimento e verificadas em comparação com o documento fonte por outro profissional da equipe. Os dados foram digitados em banco de dados desenhado especialmente para o estudo, em Excel® for Mac 2011, versão 14.2.2 e após a digitação foram realizadas verificações de consistência dos dados relativas a sequencia de datas e a valores laboratoriais críticos.

Análise descritiva de dados foi utilizada para caracterizar a população total do estudo, composta pelas voluntárias que tinham pelo menos uma curva farmacocinética realizada durante a gravidez. Os dados foram analisados

através de tabulações simples (frequências e porcentagens) para as variáveis categóricas, bem como média e DP, mediana e intervalo interquartilico (IQR), para a descrição das variáveis quantitativas, utilizando-se o software R, versão 2.14.

Os parâmetros farmacocinéticos foram analisados inicialmente através do software WinNolin®, versão 6.2.1, utilizando modelo não compartimental, obtendo-se valores de média, DP, mediana e IQR de cada variável avaliada ((AUC₀₋₁₂, C_{min}, C_{12h}, C_{max}, C_{pd}, depuração, VD, T_{max}, T_{min})) em cada momento de coleta (segundo e terceiro trimestres da gravidez e pós-parto).

Os valores obtidos foram transpostos para o software R, versão 2.14 para análise de significância estatística. Para comparação de proporções observadas a partir de variáveis categóricas, utilizou-se o teste χ^2 (qui-quadrado) e para valores observados pelo uso de variáveis quantitativas, foram empregados os testes Wilcoxon e Kruskal-Wallis, para comparação entre grupos. Diferenças estatisticamente significantes no teste Kruskal-Wallis foram avaliadas posteriormente no teste de Tukey para comparações múltiplas. Foram considerados estatisticamente significantes valores de p menor que 0,05.

Após análise da população total do estudo foi selecionada a população com adesão ao tratamento, na qual as mesmas etapas estatísticas descritas anteriormente foram repetidas. Para a seleção da população com adesão foi usada uma variável composta por três fatores simultâneos:

- Adesão maior que 80% de acordo com a contabilidade dos comprimidos retornados no dia da coleta de sangue. Esse ponto de corte foi determinado a partir de estudo que mostra maior frequência de falha virológica ao tratamento em pacientes com adesão menor que 80% (Paterson et al, 2000);
- Adesão de 100% de acordo com o recordatório dos últimos 3 dias na mesma data. Esse ponto de corte foi escolhido com base em estudo realizado em voluntários saudáveis que mostra rápida diminuição dos

níveis séricos de LPV nas 72 horas após interrupção do medicamento (Boffito et al, 2008);

- Concentração pré-dose de LPV maior que 0,2 mcg/mL, valor utilizado como marcador de não adesão em testes de monitorização terapêutica de medicamentos (Van der Leur et al, 2006).

Para análise da razão entre concentração dos medicamentos em sangue de cordão e sangue materno foi calculada a razão das médias das concentrações de LPV e de RTV nas amostras colhidas na hora do parto, utilizando-se o software R, versão 2.14.

Os gráficos foram gerados pelos softwares Origin, versão 8.0 e Excel® for Mac 2011, versão 14.2.2. As tabelas foram feitas no Excel® for Mac 2011, versão 14.2.2.

4.7 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IPEC, do Hospital Geral de Nova Iguaçu e do Hospital dos Servidores do Estado (anexo II) antes de seu início. Todas as voluntárias manifestaram seu desejo de participar do estudo através da assinatura de TCLE elaborado especificamente para essa pesquisa, antes que qualquer procedimento experimental fosse realizado. O estudo foi registrado na plataforma internacional de registro de ensaios clínicos *clinicaltrials.gov*, sob número NCT00605098.

4.8 Financiamento

Este estudo foi financiado pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde do Brasil, após seleção por chamada pública, projeto número TC 293/07. O LPV/r foi doado pelo departamento para uso específico nessa pesquisa.

O sal do lopinavir, do ritonavir e o padrão interno foram doados pelo Abbott laboratórios.

5 Resultados

5.1 Características da população do estudo

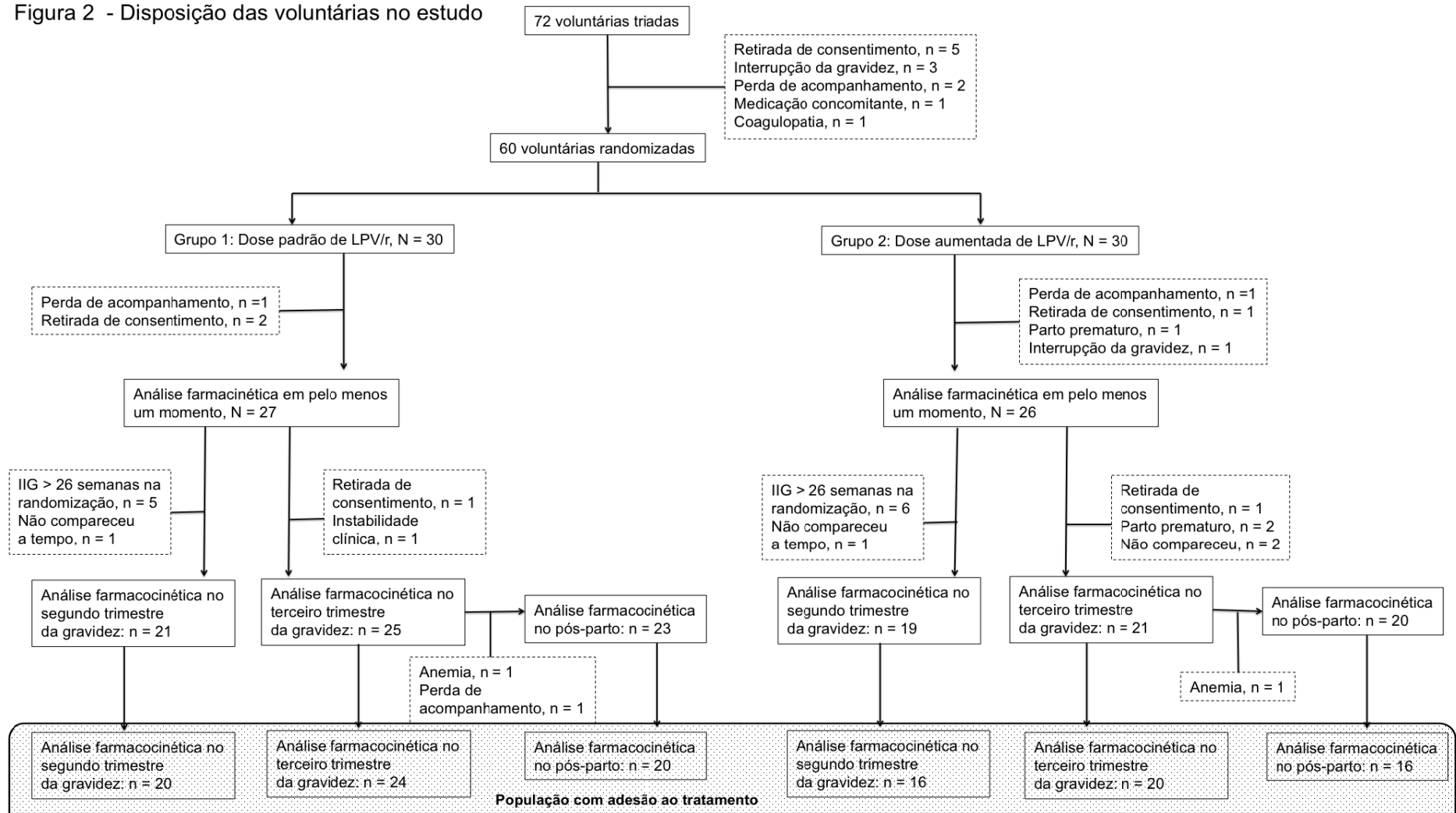
No período de 5 de janeiro de 2009 a 27 de setembro de 2010 setenta e duas gestantes foram triadas para o estudo, 60 no Hospital Geral de Nova Iguaçu (das quais 57 foram randomizadas) e 12 no Hospital dos Servidores do Estado (das quais três foram randomizadas). As falhas de triagem foram causadas por retirada de consentimento (5 casos), interrupção da gravidez (3 casos), perda de acompanhamento (2 casos), necessidade de uso de medicação concomitante contra-indicada, rifampicina (1 caso) e coagulopatia (1 caso).

Das 60 voluntárias randomizadas (30 para cada grupo de tratamento do estudo) 53 realizaram estudo farmacocinético em pelo menos um dos momentos previstos no protocolo, 27 do grupo de dose padrão de LPV/r (grupo 1) e 26 do grupo de dose aumentada (grupo 2). Os motivos para a não realização do estudo farmacocinético foram retirada de consentimento (dois casos no grupo 1, um caso no grupo 2), parto prematuro (um caso no grupo 2), óbito fetal (um caso no grupo 2) e perda de acompanhamento (um caso no grupo 2 e um caso no grupo 1). As 53 voluntárias que realizaram estudo farmacocinético em pelo menos um ponto foram incluídas nas análises dos parâmetros de farmacocinética da população total do estudo, de eficácia e de segurança do esquema profilático.

Para compor a população classificada como aderente ao tratamento do estudo (pacientes com adesão maior que 80% de acordo com a contabilidade dos comprimidos retornados no dia da coleta de sangue, que não perderam nenhuma dose de acordo com o recordatório dos últimos 3 dias na mesma data e com concentração pré-dose de LPV/r maior que 0,2 mcg/mL) foram retiradas da análise quatro curvas de segundo trimestre da gravidez (uma do grupo 1 e três do grupo 2), duas curvas do terceiro trimestre (uma de cada grupo) e sete curvas do pós-parto (três do grupo 1 e quatro do grupo 2). Uma das voluntárias teve os três momentos de coleta retirados (número 21, grupo

2), uma teve retiradas as coletas de segundo e terceiro trimestres da gravidez (número 4, grupo 1) e oito foram retiradas da análise em um dos pontos (números 43 e 45 no segundo trimestre – grupo 1, números 2, 7 e 51 no pós-parto – grupo 1 e números 1, 10 e 32 no pós-parto – grupo 2). A disposição das voluntárias no estudo está expressa graficamente na figura 2.

Figura 2 - Disposição das voluntárias no estudo



Os dados demográficos e de saúde das participantes do estudo estão descritos na tabela 1.

TABELA 1 – Dados demográficos e de saúde das 53 voluntárias incluídas na população total do estudo, de acordo com o grupo de tratamento, no momento da entrada no estudo.

	LPV/r em dose padrão (n = 27)	LPV/r em dose aumentada (n = 26)	Total (N = 53)
Idade, em anos - média (DP)	27,70 (5,73)	26,61 (5,65)	27,17 (5,72)
Idade gestacional - Média (DP)	19,48 (5,60)	20,50 (5,71)	19,98 (5,68)
Raça – n (%)			
Negra	03 (11,11)	02 (7,69)	05 (9,43)
Parda	11 (40,74)	14 (53,85)	25 (47,17)
Branca	13 (48,15)	10 (38,46)	23 (43,40)
Peso, em Kg	61,7	58,9	60,1
Mediana (IQR)	(56,1 – 68,9)	(56,3 – 71,5)	(56,1– 70,3)
Tabagismo na gestação atual n (%)	10 (37,04)	10 (38,46)	20 (37,73)
Etilismo na gestação atual n (%)	02 (7,41)	05 (19,23)	7 (13,21)
Uso de drogas ilícitas na gestação atual - n (%)	01 (3,70)	02 (7,69)	3 (5,66)
Número de gestações anteriores - n			
Nenhuma	06 (22,22)	07 (26,92)	13 (24,53)
1	06 (22,22)	05 (19,23)	10 (18,87)
2	04 (14,81)	07 (26,92)	11 (20,75)
3 ou mais	11 (40,74)	07 (26,92)	18 (33,96)
Outras condições patológicas n (%)	9 (33,33)	8 (29,63)	17 (32,07)
Tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, em meses Média (DP)	12,24 (33,35)	21,07 (39,65)	17,1 (35,9)
Diagnóstico da infecção pelo HIV na gestação atual - n (%)	20 (74,07)	17 (65,38)	37 (69,81)

	LPV/r em dose padrão (n = 27)	LPV/r em dose aumentada (n = 26)	Total (N = 53)
Virgens de antirretrovirais n (%)	20 (74,07)	18 (69,23)	38 (71,70)
Nadir de CD4, em cels/mm ³ Média (DP)	508,66 (174,09)	492,46 (155,20)	498,17 (165,19)
Nadir de CD4 < 200 cels/mm ³ n / total (%)	02 (7,41)	00 (0,00)	02 (3,77)
Contagem de CD4, em cels/mm ³ Média (DP)	521,26 (156,16)	553,27 (150,76)	536,96 (154,37)
Carga viral do HIV, em cópias/mL – média (DP)	3472,30 (3446,72)	3866,27 (4012,59)	3665,57 (3740,23)
Tempo de tratamento do estudo, em semanas Média (DP)	21,70 (6,53)	26,61 (5,65)	20,86 (6,83)
Uso de medicações concomitantes durante o estudo –n (%)			
Pelo menos uma	24 (88,88)	22 (84,61)	46 (86,79)
Sulfato ferroso	23 (85,18)	22 (84,61)	45 (84,90)

A população do estudo teve idade média em torno de 27 anos e iniciou os medicamentos do estudo por volta da vigésima semana de gestação. Pouco mais de metade das pacientes era não branca (56,6%) e a maioria teve pelo menos uma gravidez prévia (73,58%).

Dezessete mulheres apresentaram 19 condições patológicas concomitantes no momento da entrada no estudo, sendo cinco casos de hipertensão arterial (três no grupo 1 e dois no grupo 2), sete de anemia (quatro no grupo 1 e três no grupo 2), um de diabetes gestacional (grupo 2), dois de infecção urinária (um em cada grupo) e quatro de sífilis (dois em cada grupo). Duas voluntárias tinham mais de uma condição patológica, uma delas hipertensão arterial e infecção urinária (grupo 1) e a outra hipertensão arterial e lues (grupo 2).

Nenhuma das voluntárias teve resultado de sorologia que demonstrasse infecção recente para rubéola, toxoplasmose ou citomegalovírus e todas apresentaram, no momento da inclusão no estudo, sorologia negativa para vírus da Hepatite C. Seis mulheres tinham anticorpos contra antígeno core do vírus da Hepatite B (anti-HBc – IgG) positivo e duas delas também tinham anticorpos contra antígeno de superfície desse vírus (anti-HBs).

Oito gestantes tinham familiares com primeiro grau de parentesco com história de coronariopatia (seis no grupo 1 e duas no grupo 2), vinte de hipertensão arterial (doze no grupo 1 e oito no grupo 2), quatro de dislipidemia (duas em cada grupo), onze de diabetes (sete no grupo 1 e quatro no grupo 2) e seis de neoplasia (três em cada grupo).

A maior parte das voluntárias diagnosticou a infecção pelo HIV na gestação atual (69,81%), apenas duas tiveram nadir de CD4 menor que 200 cels/mm³, observando-se CD4 médio na consulta inicial de 536,96 cels/mm³ e 38 mulheres eram virgens de ARV até a gravidez atual. Nove pacientes fizeram doze esquemas profiláticos prévios com ARV (cinco no grupo 1 e quatro no grupo 2), das quais três usaram IP (uma nelfinavir e duas LPV/r) e nove usaram nevirapina. Seis voluntárias tinham relato de tratamento antirretroviral prévio, dentre as quais três haviam sido expostas tanto a IP quanto a ITRNN, duas apenas a IP e uma apenas a ITRNN. Apenas uma voluntária (PID #20, grupo de dose aumentada de LPV/r) teve história de doença definidora de AIDS (neurotoxoplasmose), não ativa no momento da inclusão no estudo.

Em relação aos ARV usados em associação com o LPV/r durante o estudo todas as voluntárias receberam a co-formulação ZDV/3TC 300/150mg, um comprimido de 12 em 12 horas e apenas uma (PID #4, dose padrão de LPV/r) recebeu também TDF 300mg/dia.

Todas as gestantes exceto uma receberam ZDV injetável durante o parto e 53 dos 54 nascidos vivos receberam ZDV por via oral durante as primeiras seis semanas de vida. Um dos gemelares não recebeu o componente pós-

parto da profilaxia por não ser capaz de deglutir e evoluiu para óbito aos 15 dias de vida.

Aproximadamente 90% das voluntárias receberam pelo menos uma medicação além dos ARV durante o estudo, sendo o mais frequente sulfato ferroso, usado como suplementação. Outras medicações concomitantes usadas foram antibióticos (penicilina benzatina, cefalexina e amoxicilina), anti-hipertensivos (metil-dopa e hidroclortiazida) e analgésicos (dipirona e dimeticona).

5.2 Análise farmacocinética do Lopinavir e do Ritonavir

Os dados coletados no momento de cada coleta de sangue para análise farmacocinética estão descritos na tabela 2.

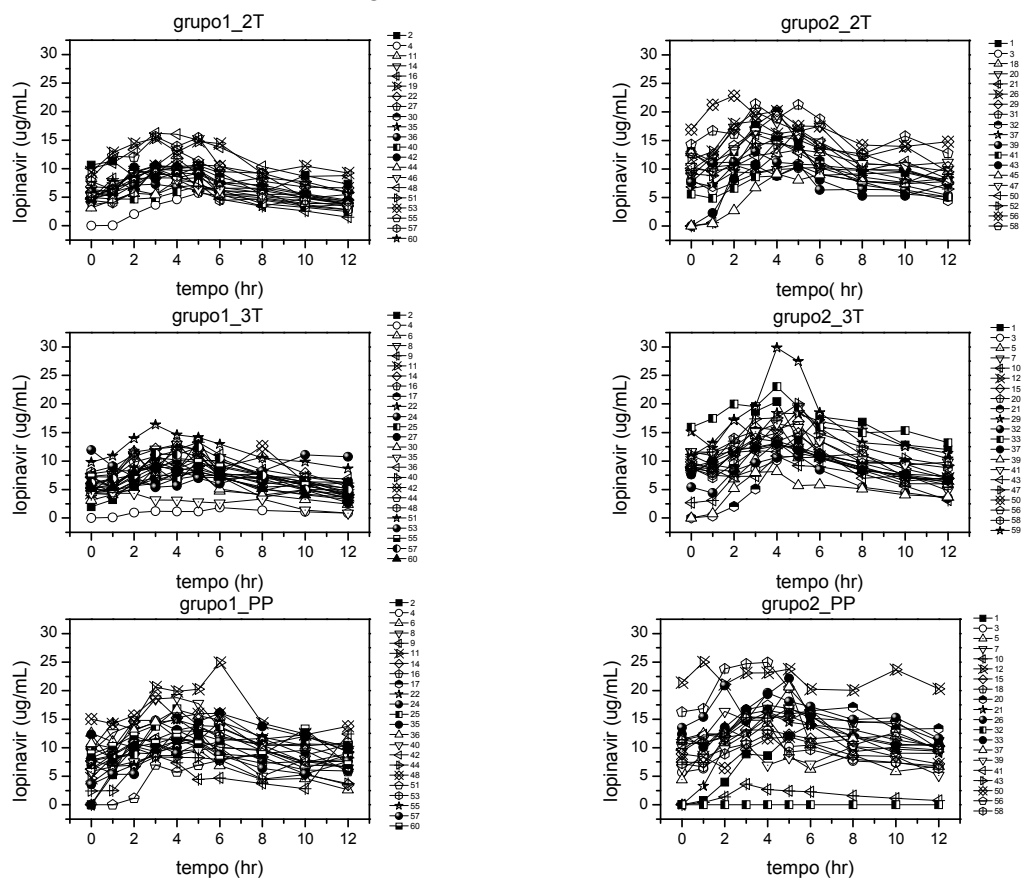
Tabela 2 – Dados clínicos (adesão ao tratamento, peso, idade gestacional e tempo em horas entre a dose noturna do LPV/r e a primeira coleta de sangue para análise farmacocinética) das voluntárias de acordo com o momento de coleta e o grupo de tratamento.

		2o trimestre		3o trimestre		Pós-parto	
		Dose padrão	Dose aumentada	Dose padrão	Dose aumentada	Dose padrão	Dose aumentada
Adesão, por contabilidade de comprimidos retornados, em % - Mediana (IQR)	População total (n)	98 (90 - 100) (n = 21)	95 (88 - 100) (n = 19)	100 (96 - 100) (n = 25)	96 (89 - 100) (n = 21)	90 (85 - 98) (n = 23)	89 (84 - 96) (n = 20)
	População com adesão (n)	98 (93 - 100) (n = 20)	96,5 ((89 - 100) (n = 16)	100 (95 - 100) (n = 24)	96 (91,5 - 100) (n = 20)	90 (86 - 98) (n = 20)	92 (88 - 96) (n = 16)
IG ou tempo pós-parto (semanas) - Mediana (IQR)	População total (n)	21 (20 - 22) (n = 21)	21 (20 - 24) (n = 19)	31 (30 - 32) (n = 25)	31 (30 - 32) (n = 21)	4 (4 - 6) (n = 23)	4,5 (4 - 5) (n = 20)
	População com adesão (n)	21 (20 - 26) (n = 20)	21 (20 - 24,5) (n = 16)	31 (30 - 32) (n = 24)	31 (30,5 - 31,5) (n = 20)	4 (4 - 8) (n = 20)	4 (4-7) (n = 16)
Peso em KG - Mediana (IQR)	População total (n)	63,4 (57,2 - 71,5) (n = 21)	61,8 (58,4 - 74,3) (n = 19)	66,8 (60,3 - 73,2) (n = 25)	63,8 (59,6 - 75,2) (n = 21)	59 (55 - 68) (n = 23)	60 (55 - 69) (n = 20)
	População com adesão (n)	63 (57,13 - 70,9) (n = 20)	62,55 (57,86 - 74,76) (n = 16)	66,7 (60,18 - 72,38) (n = 24)	62,30 (58,85 - 73) (n = 20)	59,2 (55,65 - 68,15) (n = 20)	61,3 (55,5 - 69,4) (n = 16)
Horas entre a última dose e a coleta - Mediana (IQR)	População total (n)	11,5 (11 - 12) (n = 21)	11,5 (10,5 - 12) (n = 19)	11 (10,5 - 11,5) (n = 25)	11 (11 - 12) (n = 21)	11 (10,7 - 11,5) (n = 23)	11 (10,4 - 11,5) (n = 20)
	População com adesão (n)	11,50 (11 - 12) (n = 20)	11,50 (10,5 - 12) (n = 16)	11,25 (10,38 - 11,62) (n = 24)	11 (11 - 11,62) (n = 20)	11 (10,5 - 12) (n = 20)	11 (10 - 12) (n = 16)

Os valores de mediana destas variáveis foram semelhantes na população geral do estudo e na população classificada como aderente ao tratamento, exceto pelos resultados de adesão em alguns dos pontos de coleta. Observa-se que a adesão ao tratamento, embora alta de modo geral, foi menor durante a gravidez (segundo e terceiro trimestres) entre as mulheres que receberam dose aumentada de LPV/r em relação as que receberam dose padrão. A idade gestacional, o peso corporal e o tempo entre a última dose de LPV/r e o início da coleta de sangue foram similares nos dois grupos de tratamento.

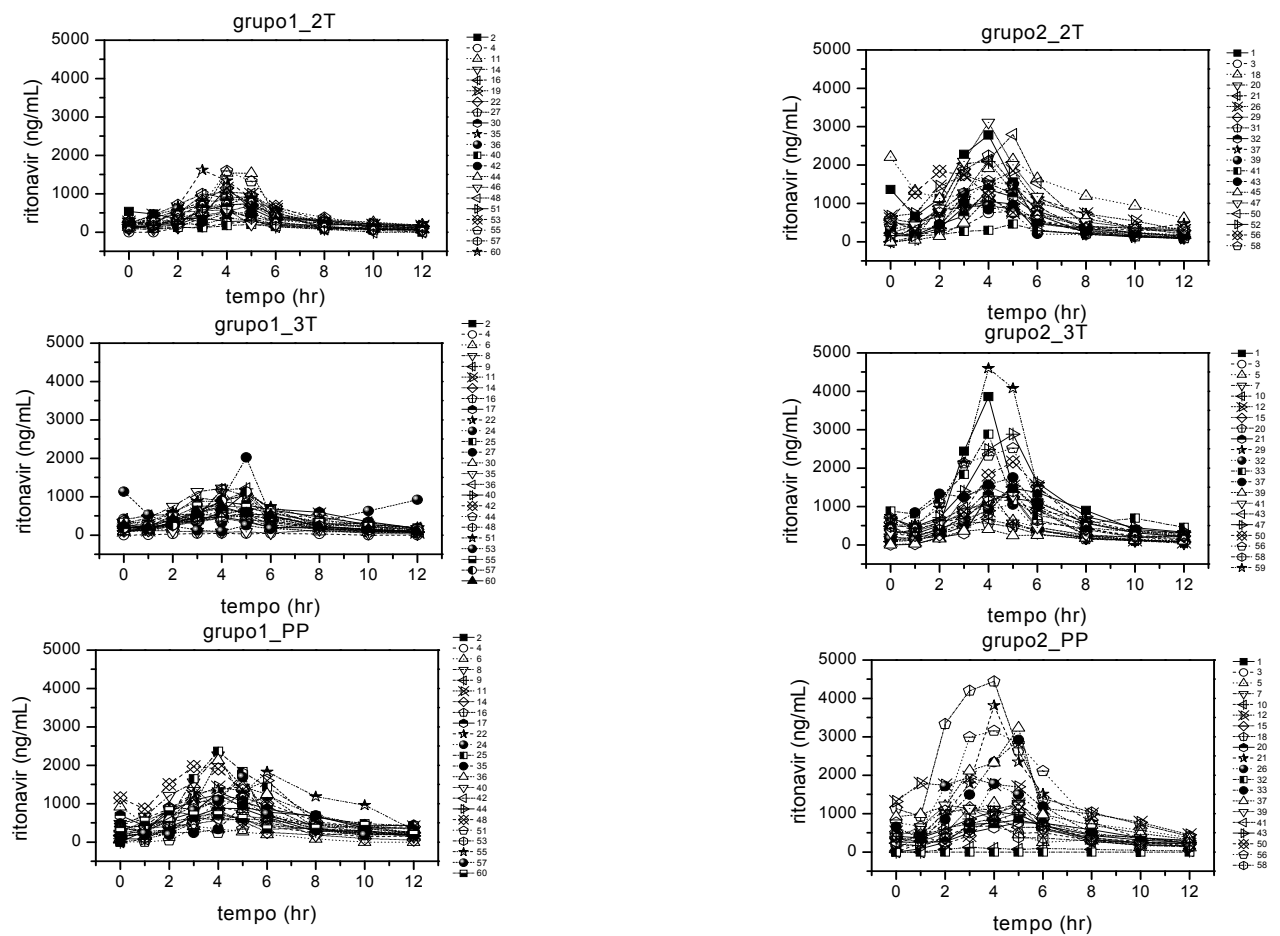
As curvas individuais de concentração versus tempo do lopinavir e do ritonavir, de acordo com o grupo de tratamento e o momento da coleta das amostras, estão expressas nas figuras 3 e 4, respectivamente.

Figura 3 – Curva individual da concentração de LPV versus tempo na população total do estudo, de acordo com o grupo de tratamento e com o momento de coleta



2T = segundo trimestre da gestação; 3T = terceiro trimestre da gestação; PP = pós-parto

Figura 4 – Curva individual da concentração de RTV versus tempo na população total do estudo, de acordo com o grupo de tratamento e com o momento de coleta

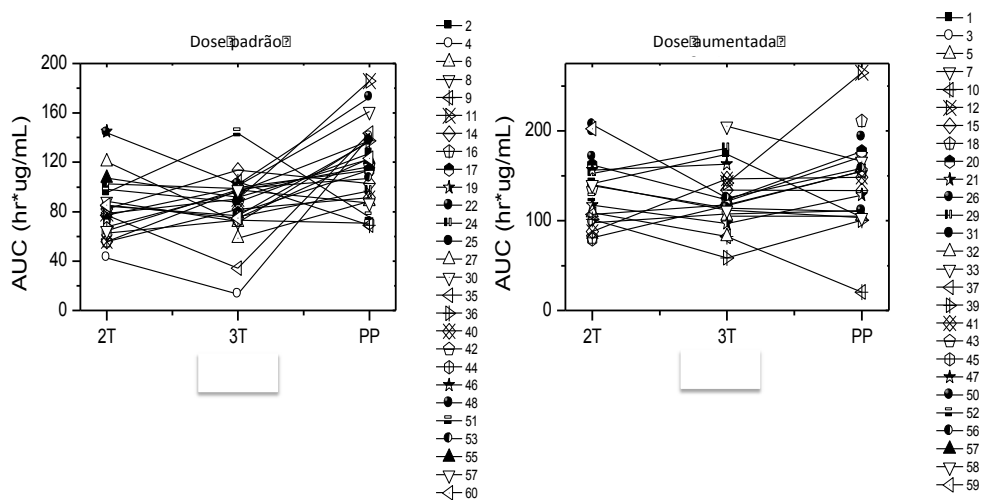


2T = segundo trimestre da gestação; 3T = terceiro trimestre da gestação; PP = pós-parto

Observa-se que as concentrações de LPV e de RTV são maiores no grupo que recebeu dose aumentada de LPV/r em relação ao grupo que recebeu dose padrão tanto no segundo como no terceiro trimestres da gravidez, assim como no período pós-parto em relação a qualquer momento da gravidez. Analisando-se todo o período de coleta, LPV encontra-se na maior parte do tempo acima do nível terapêutico para vírus selvagem (1 mcg/mL) e para vírus resistente (4 mcg/mL).

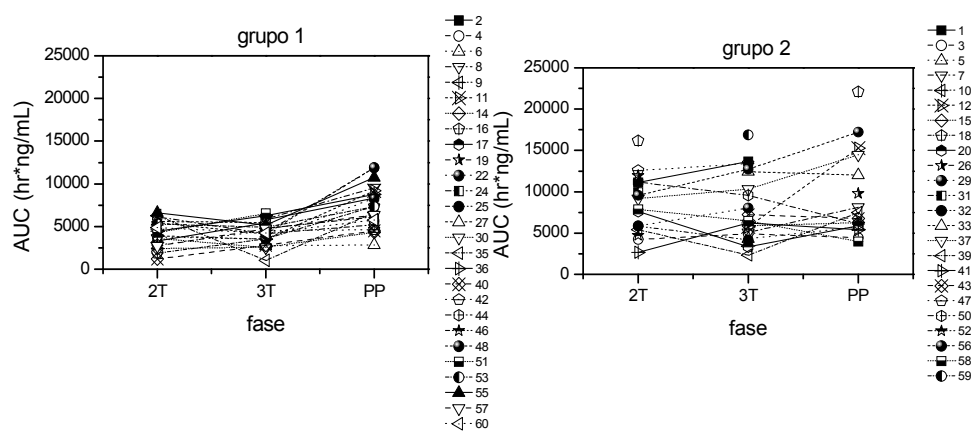
As figuras 5 e 6 mostram a AUC individual do LPV e do RTV, respectivamente, de acordo com o momento da coleta e com a dose de LPV/r recebida, na população do estudo.

Figura 5 – Área sob a Curva (AUC) de lopinavir de todas as voluntárias nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento.



A exposição ao LPV foi menor no terceiro trimestre da gravidez do que no segundo e em qualquer momento da gravidez em relação ao pós-parto, sendo essa diferença mais acentuada no grupo que recebeu dose padrão de LPV/r que no grupo que recebeu dose aumentada. A maioria dos valores encontrados, entretanto, está acima do percentil 10 da AUC de adultos não-grávidas (52 h*mcg/mL).

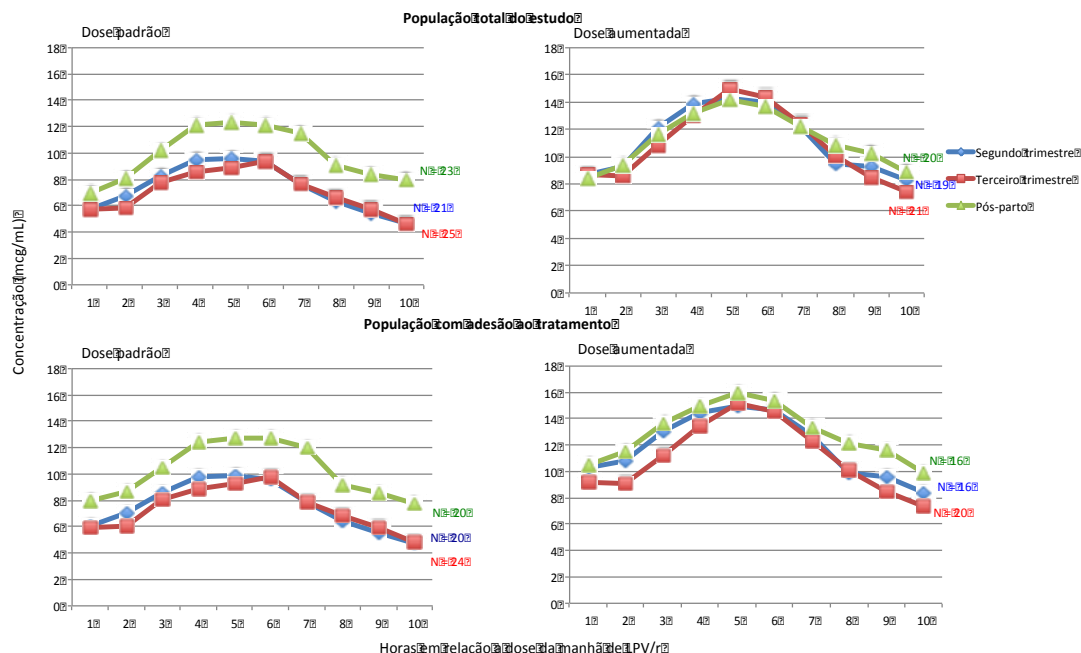
Figura 6 – AUC de RTV de todas as voluntárias no segundo e terceiro trimestres (2T e 3T) da gravidez e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento



Observa-se que a exposição ao RTV foi menor em qualquer momento da gestação em relação ao pós-parto, assim como nas voluntárias que receberam dose padrão de LPV/r em relação as que receberam dose aumentada durante a gravidez.

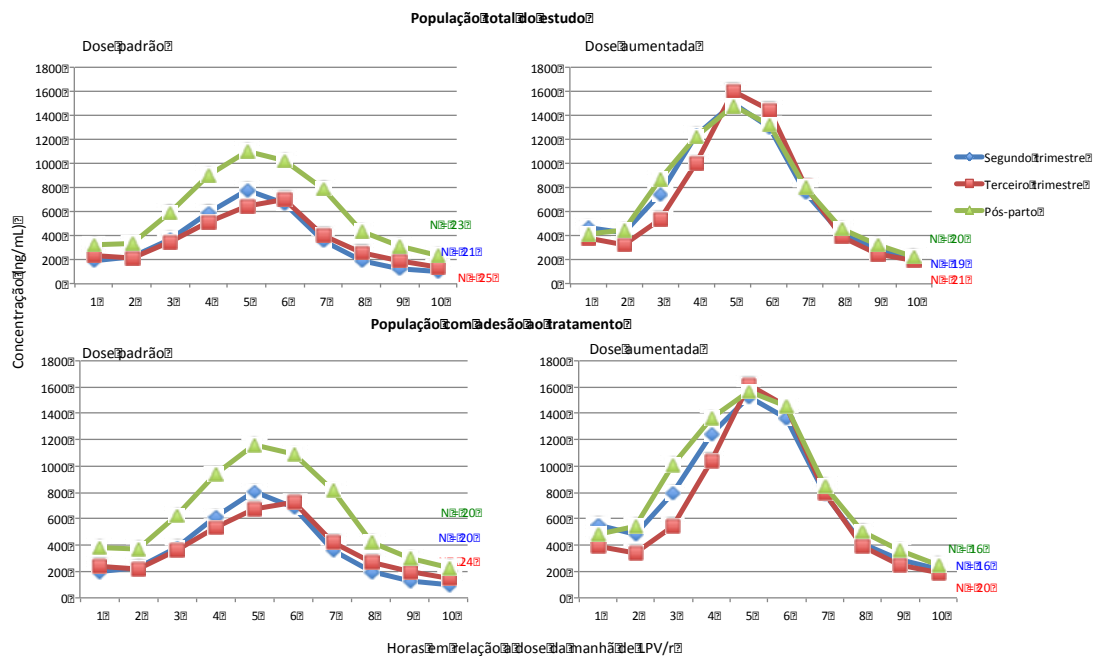
Os valores das concentrações médias do LPV e do RTV a cada hora de análise, de acordo com o momento da coleta e com a dose de LPV/r recebida, na população total do estudo e na população classificada como aderente ao tratamento estão nas figuras 7 e 8, respectivamente.

Figura 7 –Média das concentrações de LPV *versus* tempo nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP) de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento



Observa-se que as concentrações são maiores no grupo que recebeu dose aumentada de LPV/r em relação ao grupo que recebeu dose padrão. A diferença entre as concentrações encontradas nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós parto é mais evidente no grupo que recebeu dose padrão de LPV/r do que no grupo que recebeu dose aumentada. Apesar dessas diferenças, as concentrações médias em todas as horas ficaram acima do nível terapêutico de LPV tanto para vírus selvagem (1 mcg/mL) quanto para vírus resistentes (4 mcg/mL). Essas curvas mostram também que, no terceiro trimestre da gestação, a concentração mínima foi atingida entre a primeira e a segunda hora após a dose da manhã de LPV/r, caracterizando retardo na absorção do medicamento.

Figura 8 – Média das concentrações de RTV versus tempos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP) de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento



Também para o RTV as concentrações médias a cada hora foram maiores no grupo que recebeu dose aumentada de LPV/r em relação ao grupo que recebeu dose padrão e a diferença entre as concentrações encontradas nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós parto é mais evidente no grupo que recebeu dose padrão do IP. O retardo de absorção, evidenciado pela curva descendente após a primeira dose do medicamento, também pode ser observado para o RTV durante a gestação.

Os resultados dos parâmetros farmacocinéticos do LPV analisados encontram-se nas tabelas 3 e 4, que mostram respectivamente a comparação entre os dois grupos de tratamento (dose padrão e dose aumentada de LPV/r) na população total do estudo e na população classificada como aderente ao tratamento, de acordo com o momento da coleta.

Tabela 3 - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do LPV entre os grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r de acordo com o momento da coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto) na população total do estudo

		2o trimestre da gestação			3o trimestre da gestação			Pós-parto		
		Dose padrão de LPV/r (n = 21)	Dose aumentada de LPV/r (n = 19)	p-valor (Wilcoxon)	Dose padrão de LPV/r (n = 25)	Dose aumentada de LPV/r (n = 21)	p-valor (Wilcoxon)	Dose padrão de LPV/r (n = 23)	Dose aumentada de LPV/r (n = 20)	p-valor (Wilcoxon)
Tmax (h)	média (DP)	3,52 (1,25)	3,68 (1,11)	0,8649	4 (1,73)	4,52 (1,03)	0,3659	4,913 (2,69)	4,26 (1,56)	0,6418
	mediana (IQR)	3,00 (3,00-5,00)	3,00 (3,00-4,50)		4,00 (3,00-8,00)	4,00 (4,00-5,00)		4,00 (3,50-6,00)	4,00 (3,50-5,00)	
Cmax (mcg/mL)	média (DP)	10,53 (2,74)	15,59 (4,15)	0,0001759	10,53 (3,05)	15,80 (4,86)	< 0,0001	14,12 (3,60)	15,42 (6,18)	0,144
	mediana (IQR)	10,28 (9,24-11,32)	16,08 (11,96-18,96)		11,24 (8,96-12,50)	14,90 (12,94-18,38)		13,28 (12,00-15,60)	15,78 (12,91-18,24)	
AUC 0-12hs (h*mcg/mL)	média (DP)	86,21 (26,83)	131,99 (37,00)	< 0,0001	84,24 (25,43)	129,11 (38,56)	< 0,0001	118,28 (31,41)	135,85 (59,95)	0,1353
	mediana (IQR)	82,38 (67,63-98,16)	135,00 (104,20-154,60)		87,69 (73,07-98,75)	121,40 (107,60-156,50)		116,30 (94,17-137,4)	141,10 (104,70-165,50)	
Tmin (h)	média (DP)	8,43 (4,92)	7,42 (5,39)	0,705	9,36 (4,821)	9,524 (4,557)	0,5974	4,30 (5,33)	5,68 (5,81)	0,3151
	mediana (IQR)	12,00 (8,00-12,00)	10,00 (1,00-12,00)		12,00 (12,00 - 12,00)	1,002 (10,00-12,00)		1,00 (0,00-10,00)	2,00 (0,00-12,00)	
Cmin (mcg/mL)	média (DP)	4,23 (2,12)	6,69 (3,83)	0,007607	4,16 (1,82)	6,62 (3,30)	0,001098	5,29 (2,97)	7,73 (4,79)	0,04578
	mediana (IQR)	3,81 (3,26-4,96)	7,52 (5,00-8,86)		4,14 (3,42-5,24)	6,60 (5,80-8,70)		6,16 (3,55-7,20)	9,36 (5,42-9,94)	
Cpd (mcg/mL)	média (DP)	5,78 (2,47)	8,71 (4,77)	0,007602	5,74 (2,41)	8,72 (4,05)	0,000938	6,96 (4,07)	8,38 (5,71)	0,4005
	mediana (IQR)	5,20 (4,68-6,34)	9,16 (7,14-12,22)		5,40 (4,38-7,18)	8,96 (7,76-11,04)		7,66 (4,24-9,48)	9,14 (5,36-11,45)	
C12hs (mcg/mL)	média (DP)	4,66 (2,01)	8,28 (2,65)	< 0,0001	4,63 (2,15)	7,44 (2,77)	0,000384	8,00 (2,75)	9,37 (3,85)	0,1533
	mediana (IQR)	4,08 (3,50-5,34)	7,80 (6,94-9,56)		4,32 (3,63-5,50)	6,94 (5,98-9,24)		7,88 (6,46-9,80)	9,68 (7,02-10,48)	
Volume de distribuição (L)	média (DP)	57,19 (36,83)	79,57 (61,55)	0,05738	74,57 (84,99)	66,69 (49,07)	0,2026	58,50 (33,85)	104,13 (63,99)	0,009642
	mediana (IQR)	47,98 (39,35-62,57)	65,55 (53,78-70,22)		45,58 (38,17-62,22)	57,17 (45,70-63,91)		49,03 (34,11-79,10)	86,16 (54,32-164,20)	
Depuração (L/h)	média (DP)	5,07 (1,58)	4,90 (1,40)	0,58	5,95 (5,37)	5,09 (1,69)	0,82	3,63 (1,02)	5,64 (5,90)	0,03
	mediana (IQR)	4,86 (3,99-6,06)	4,45 (3,83-5,92)		4,56 (4,03-5,51)	4,94 (3,89-5,64)		3,44 (2,91-4,37)	4,04 (3,51-5,71)	

Tabela 4 - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do LPV entre os grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r de acordo com o momento da coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto) nas pacientes com adesão ao tratamento

		2o trimestre da gestação			3o trimestre da gestação			Pós-parto		
		Dose padrão de LPV/r (n = 20)	Dose aumentada de LPV/r (n = 16)	p-valor (Wilcoxon)	Dose padrão de LPV/r (n = 24)	Dose aumentada de LPV/r (n = 20)	p-valor (Wilcoxon)	Dose padrão de LPV/r (n = 20)	Dose aumentada de LPV/r (n = 15)	p-valor (Wilcoxon)
Tmax (h)	média (DP)	3,45 (1,23)	3,75 (1,18)	0,6066	3,92 (1,72)	4,45 (0,99)	0,3492	4,35 (2,01)	4,25 (1,61)	0,987
	mediana (IQR)	3,00 (3,00-4,75)	3,50 (3,99-5,00)		4,00 (3,00-5,00)	4,00 (4,00-5,00)		4,00 (3,00-5,75)	4,00 (3,25-5,00)	
Cmax (mcg/mL)	média (DP)	10,77 (2,58)	16,28 (3,96)	< 0,0001	10,89 (2,51)	15,91 (4,96)	< 0,0001	14,38 (3,69)	17,17 (4,45)	0,05332
	mediana (IQR)	10,30 (9,38-11,65)	16,76 (13,13-19,91)		11,36 (9,04-12,59)	15,05 (12,78-18,68)		13,91 (11,84-16,50)	16,78 (13,38-20,82)	
AUC 0-12hs (h*mcg/mL)	média (DP)	88,39 (25,55)	139,44 (34,75)	< 0,0001	87,21 (21,11)	130,71 (38,83)	< 0,0001	122,44 (29,91)	154,03 (44,81)	0,03588
	mediana (IQR)	83,56 (69,25-101,45)	139,65 (107,57-160,58)		89,09 (73,4 -99,40)	122,32 (108,61-158,69)		119,34 (98,43-140,03)	154,99 (110,52-175,77)	
Tmin (h)	média (DP)	8,85 (4,65)	8,81 (4,68)	0,8885	9,75 (4,50)	10,00 (4,10)	0,6088	4,95 (5,43)	6,75 (5,73)	0,2115
	mediana (IQR)	12,00 (8,00-12,00)	12,00 (4,25-12,00)		12,00 (0,00-12,00)	12,00 (0,00-12,00)		11,50 (0,00-12,00)	12,00 (0,00-12,00)	
Cmin (mcg/mL)	média (DP)	4,45 (1,98)	7,94 (2,64)	< 0,0001	4,34 (1,63)	6,95 (3,00)	0,000406	6,08 (2,27)	9,18 (3,66)	0,005077
	mediana (IQR)	3,90 (3,29-5,59)	7,64 (5,67-9,50)		4,15 (3,47-5,24)	6,76 (5,85-9,11)		6,36 (4,02-7,39)	9,54 (6,41-10,20)	
Cpd (mcg/mL)	média (DP)	6,07 (2,14)	10,35 (3,05)	0,0001247	5,98 (2,14)	9,15 (3,62)	0,000339	7,99 (3,23)	10,47 (4,23)	0,08271
	mediana (IQR)	5,30 (4,69-7,53)	9,96 (7,82-12,82)		5,71 (4,40-7,26)	9,04 (7,98-11,10)		7,86 (5,92-10,11)	10,12 (7,30-12,14)	
C12hs (mcg/mL)	média (DP)	4,759 (+ 2,012)	8,425 (+ 2,882)	0,0002078	4,783 (+ 2,053)	7,373 (+ 2,822)	0,001008	7,766 (+ 2,666)	9,92 (3,53)	0,05209
	mediana (IQR)	4,16 (3,58-5,34)	8,18 (5,67-10,20)		4,32 (3,63-5,98)	6,93 (5,85-9,65)		7,76 (6,45-9,36)	9,80 (6,93-11,06)	
Volume de distribuição (L)	média (DP)	56,22 (37,51)	62,40 (24,38)	0,1159	65,29 (73,42)	57,02 (21,58)	0,1727	57,66 (35,03)	102,97 (67,55)	0,02791
	mediana (IQR)	47,01 (38,49-61,39)	62,32 (48,52-67,02)		44,57 (34,60-61,80)	55,79 (43,55-63,91)		50,05 (32,33-80,73)	73,96 (52,97-181,35)	
Depuração (L/h)	média (DP)	4,86 (1,27)	4,56 (1,14)	0,47	4,93 (1,68)	5,03 (1,71)	0,8	3,46 (0,88)	4,19 (1,15)	0,06
	mediana (IQR)	4,79 (3,94-5,78)	4,30 (3,74-5,58)		4,49 (4,02-5,44)	4,91 (3,79-9,53)		3,35 (2,86-4,07)	3,87 (3,41-5,42)	

Na população total do estudo, analisando o segundo e terceiro trimestres da gravidez, os valores obtidos foram significativamente maiores no grupo que recebeu dose aumentada de LPV/r do que no grupo que recebeu dose padrão para AUC ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$, nos dois momentos avaliados, respectivamente), C_{min} ($p = 0,00761$ e $p = 0,0011$), C_{pd} ($p = 0,0076$ e $p = 0,00094$), C_{12hr} ($p < 0,0001$ e $p = 0,00038$) e C_{max} ($p = 0,00018$ e $p < 0,0001$). Apesar dessas diferenças significativas a média das concentrações mínima, de pré-dose e de 12 horas foi maior que 4 mcg/mL, nível terapêutico adequado para vírus resistentes e a média da AUC ficou acima do percentil 10 da curva de adultos não-grávidas (52 hr*mcg/mL). A depuração e os tempos para atingir C_{min} e C_{max} foram semelhantes nos dois grupos do estudo, mostrando que esses parâmetros estão mais relacionados a fatores fisiológicos que a doses diferentes de LPV/r. Na análise farmacocinética realizada no período pós-parto observa-se que a diferença entre a C_{min} ($p = 0,04578$) nos dois grupos de tratamento permanece significativa, demonstrando que o uso de dose padrão por uma média de 4 semanas após o parto, por ambos os grupos, não foi suficiente para reverter os efeitos farmacológicos do uso de dose aumentada do LPV nas semanas anteriores.

Considerando apenas a população classificada como aderente ao tratamento do estudo nos segundo e terceiro trimestres da gravidez permanecem significativamente diferentes os valores da AUC ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$, nos dois momentos avaliados, respectivamente), e das concentrações mínima ($p < 0,0001$ e $p = 0,00041$), de pré-dose ($p = 0,00012$ e $p = 0,00034$) e de 12 horas ($p = 0,00021$ e $p = 0,0034$) no grupo que recebeu dose aumentada de LPV/r em relação ao grupo que recebeu dose padrão, assim como a concentração máxima ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$). Na análise farmacocinética realizada no período pós-parto observa-se que a AUC ($p = 0,03588$) é significativamente maior no grupo que recebeu dose aumentada durante a gravidez.

As figuras 9 e 10 expressam graficamente as médias dos valores de concentração mínima e da AUC do lopinavir nos dois grupos de tratamento em cada momento de análise.

Figura 9 – Média das concentrações mínimas de lopinavir nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento

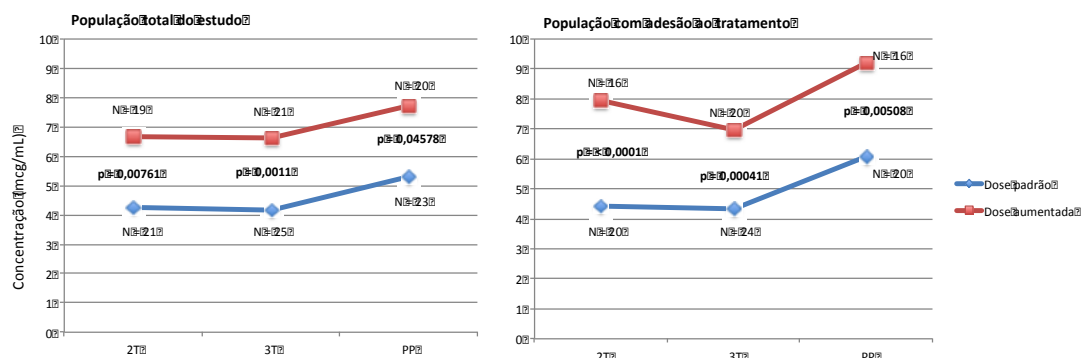
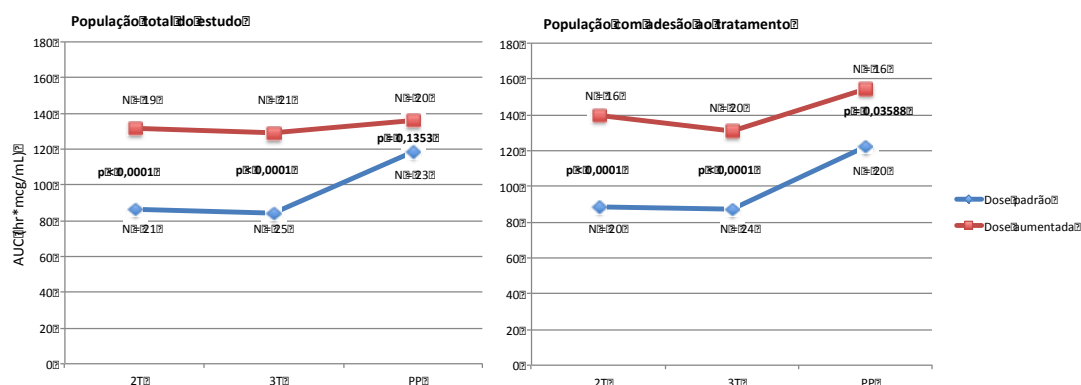


Figura 10 – Média da Área sob a Curva (AUC) de lopinavir nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento



Os resultados dos parâmetros farmacocinéticos do RTV analisados encontram-se nas tabelas 5 e 6, que mostram respectivamente a comparação entre os dois grupos de tratamento (dose padrão e dose aumentada de LPV/r) na população total do estudo e na população classificada como aderente ao tratamento, de acordo com o momento da coleta.

Tabela 5 - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do RTV entre os grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r de acordo com o momento da coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto) na população total do estudo

	2o trimestre da gestação			3o trimestre da gestação			Pós-parto			
		Dose padrão de LPV/r (n = 21)	Dose aumentada de LPV/r (n = 19)	p-valor (Wilcoxon)	Dose padrão de LPV/r (n = 25)	Dose aumentada de LPV/r (n = 21)	p-valor (Wilcoxon)	Dose padrão de LPV/r (n = 23)	Dose aumentada de LPV/r (n = 20)	p-valor (Wilcoxon)
Tmax (h)	média (DP)	3,95 (1,12)	3,84 (1,21)	0.8239	4,32 (1,43)	4,38 (0,59)	0.9332	4,13 (1,42)	4 (+ 0,882)	0.571
	mediana (IQR)	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)		4 (4 - 5)	4 (4 - 5)		4 (3 - 5)	4,00 (3,00-5,00)	
Cmax (mcg/mL)	média (DP)	844,61 (412,20)	1661,26 (+ 727,52)	0.0002991	810,56 (407,73)	1739,71 (1072,22)	< 0,0001	1343,65 (533,50)	1628,26 (1233,97)	0.9224
	mediana (IQR)	740,00 (528,00-1095,00)	1516,00 (1048,00-2208,00)		740,00 (562,00-1124,00)	1422,00 (1115,00-2340,00)		1236,00 (884,00-1788,00)	1234,00 (821,00-2678,00)	
AUC 0-12hs (h*mcg/mL)	média (DP)	3997,20 (1617,28)	8213,74 (3427,27)	< 0,0001	4163,34 (1562,29)	7755,53 (4048,29)	0.0007118	7037,42 (2423,39)	8537,91 (5644,71)	0.5874
	mediana (IQR)	3877,20 (2769,70-5378,40)	7869,60 (5435,20-11131,20)		4283,00 (3139,15-5414,00)	6462,00 (4613,30-11379,50)		6623,20 (4848,40-8758,80)	6516,70 (5137,70-13445,20)	
Tmin (h)	média (DP)	10,00 (4,29)	9,89 (4,45)	0.9005	9,84 (4,46)	10,14 (4,15)	0.8305	5,61 (5,98)	8,26 (5,65)	0.09479
	mediana (IQR)	12,00 (11,00-12,00)	12,00 (10,00-12,00)		12,00 (12,00-12,00)	1,00 (0,00-12,00)		1,00 (0,00-12,00)	12,00 (0,00-12,00)	
Cmin (mcg/mL)	média (DP)	85,90 (50,26)	173,33 (148,96)	0.04616	102,09 (49,26)	173,84 (122,07)	0.06718	165,48 (114,43)	203,18 (129,28)	0.3175
	mediana (IQR)	90,40 (50,60-129,80)	116,00 (86,40-294,80)		87,40 (71,30-140,60)	163,60 (71,60-27,007)		176,00 (77,20-227,60)	210,80 (129,60-288,40)	
Cpd (mcg/mL)	média (DP)	186,80 (110,60)	464,08 (529,84)	< 0,0001	234,45 (212,01)	375,53 (252,65)	< 0,0001	328,83 (286,34)	408,84 (379,25)	0.2098
	mediana (IQR)	154,80 (125,00-243,40)	327,60 (158-600,00)		186,20 (122,20 - 284,00)	342,00 (139,40-550,00)		267,20 (137,20-440,00)	319,60 (122,30-623,00)	
C12hs (mcg/mL)	média (DP)	104,25 (48,61)	213,89 (143,87)	0.002737	140,40 (169,09)	193,87 (112,61)	0.02448	236,50 (102,11)	236,11 (102,47)	0.9698
	mediana (IQR)	92,00 (57,60-143,40)	156,80 (99,20-296,40)		92,00 (71,30-157,30)	216,00 (83,50 - 287,00)		220,40 (176,00-316,80)	215,20 (162,00-300,00)	
Volume de distribuição (L)	média (DP)	146,62 (89,78)	115,72 (56,13)	0.32	323,68 (899,45)	135,86 (94,29)	0.7956	82,13 (34,20)	171,25 (200,19)	0.03975
	mediana (IQR)	117,07 (81,26-167,49)	102,36 (72,17-150,77)		104,95 (88,07-160,97)	116,09 (70,01-150,81)		79,28 (57,67-88,50)	116,54 (58,09-193,43)	
Depuração (L/h)	média (DP)	31,04 (17,81)	22,07 (11,12)	0.04129	41,28 (71,64)	25,24 (13,90)	0.5153	16,21 (6,39)	29,91 (43,19)	0.1232
	mediana (IQR)	25,79 (18,60-36,11)	19,06 (13,48-27,60)		23,35 (18,47 - 32,30)	23,21 (13,29-32,63)		15,10 (11,42-20,63)	22,11 (10,77-27,65)	

Tabela 6 - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do RTV entre os grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r de acordo com o momento da coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto) nas pacientes com adesão ao tratamento

		2o trimestre da gestação			3o trimestre da gestação			Pós-parto		
		Dose padrão de LPV/r (n = 20)	Dose aumentada de LPV/r (n = 16)	p-valor (Wilcoxon)	Dose padrão de LPV/r (n = 24)	Dose aumentada de LPV/r (n = 20)	p-valor (Wilcoxon)	Dose padrão de LPV/r (n = 20)	Dose aumentada de LPV/r (n = 15)	p-valor (Wilcoxon)
Tmax (h)	média (DP)	3,90 (1,12)	3,87 (1,31)	0.8068	4,25 (1,42)	4,40 (0,59)	0.8069	4,05 (1,47)	4,00 (0,89)	0.728
	mediana (IQR)	4,99 (4,00-4,75)	4,00 (4,00-5,00)		4,00 (4,00-5,00)	4,00 (4,00-5,00)		4,00 (3,00-5,00)	4,00 (3,25-5,00)	
Cmax (mcg/mL)	média (DP)	873,40 (400,65)	1704,75 (760,19)	0.00104	842,56 (383,09)	1762,00 (1095,08)	0.0002007	1419,00 (519,82)	1737,25 (1108,22)	0.8485
	mediana (IQR)	808,00 (546,00-1120,00)	1546,00 (1104,00-2238,00)		754,00 (585,00-1125,00)	1467,00 (1078,50-2430,99)		1362,00 (965,00-1815,00)	1254,00 (926,00-2678,00)	
AUC 0-12hs (h*mcg/mL)	média (DP)	4127,92 (1541,27)	8495,69 (3619,64)	0.0001361	4326,87 (1359,88)	7810,17 (4145,50)	0.00228	7263,96 (2545,44)	9441,09 (5274,43)	0.4036
	mediana (IQR)	4083,50 (2817,50-5423,90)	8533,20 (5539,45-11163,90)		4398,70 (3508,95-5423,70)	6332,20 (4474,00-11904,25)		6972,20 (5318,00-9082,95)	7136,40 (5787,30-13847,00)	
Tmin (h)	média (DP)	10,50 (3,72)	11,75 (0,68)	0.4767	10,25 (4,05)	10,65 (3,53)	0.8609	6,45 (5,53)	9,81 (4,71)	0.02323
	mediana (IQR)	12,00 (12,00-12,00)	12,00 (12,00-12,00)		12,00 (12,00-12,00)	12,00 (12,00-12,00)		12,00 (1,00-12,00)	12,00 (12,00-12,00)	
Cmin (mcg/mL)	média (DP)	90,20 (47,45)	205,82 (139,61)	0.00323	106,35 (45,38)	182,53 (118,39)	0.04512	190,16 (101,23)	241,27 (101,25)	0.1491
	mediana (IQR)	91,20 (53,10-130,50)	162,80 (98,30-296,00)		89,70 (74,80-144,90)	179,40 (75,70-281,50)		178,40 (135,10-229,40)	213,20 (150,90-314,50)	
Cpd (mcg/mL)	média (DP)	196,14 (104,63)	551,10 (534,53)	0.00023	244,22 (210,75)	394,302 (+ 243,722)	0.0432	378,01 (+ 274,618)	480,988 (+ 365,962)	0,0987
	mediana (IQR)	165,00 (127,00-245,50)	404,80 (219,50-600,00)		190,1 (127,4 - 290)	351,00 (170,70-567,00)		343,00 (174,50-467,00)	389,60 (221,40-710,00)	
C12hs (mcg/mL)	média (DP)	107,26 (47,82)	215,10 (151,52)	0.0101	145,10 (171,05)	192,76 (115,42)	0.05777	229,90 (105,75)	248,72 (97,58)	0.6558
	mediana (IQR)	95,40 (66,70-146,70)	162,80 (98,30 - 296,00)		102,00 (74,80-158,05)	190,80 (82,45-296,50)		207,20 (164,30-304,60)	213,20 (163,80-317,40)	
Volume de distribuição (L)	média (DP)	137,10 (80,52)	113,39 (54,38)	0.4036	142,09 (135,75)	138,38 (96,01)	0.9137	75,30 (28,90)	122,53 (65,21)	0.03038
	mediana (IQR)	116,36 (78,52-159,62)	97,45 (74,05-146,56)		103,31 (86,81-142,52)	116,23 (62,99-151,38)		76,03 (58,83-87,67)	106,54 (58,62-185,15)	
Depuração (L/h)	média (DP)	28,97 (15,49)	21,82 (11,99)	0.04937	27,35 (17,18)	25,38 (14,25)	0.6543	15,66 (6,33)	20,20 (9,10)	0.1226
	mediana (IQR)	24,55 (18,44 - 35,49)	17,69 (13,44-27,11)		22,75 (18,44-28,5)	23,70 (12,68-33,62)		14,38 (11,01-18,83)	21,07 (10,9-25,92)	

As figuras 11 e 12 expressam graficamente as médias dos valores de concentração mínima e da AUC do RTV nos dois grupos de tratamento em cada momento de análise.

Figura 11 – Média das concentrações mínimas de ritonavir nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento

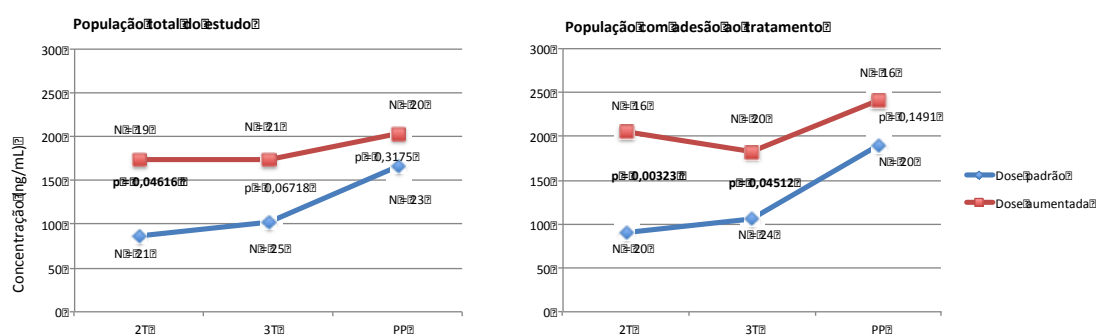
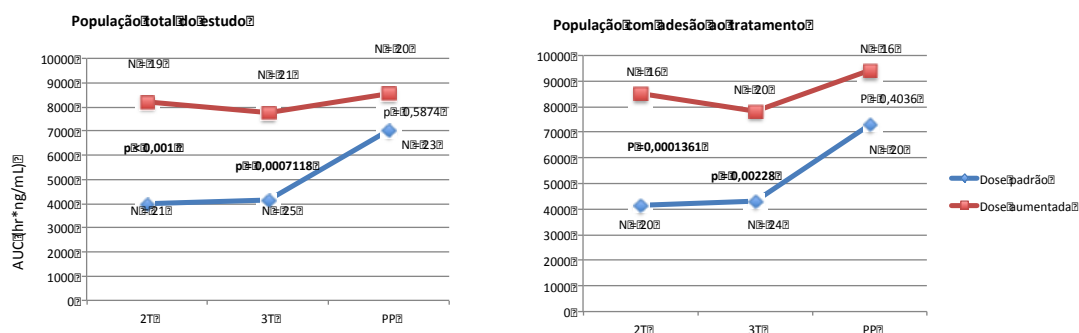


Figura 12 – Média da Área sob a Curva (AUC) de ritonavir nos segundo e terceiro trimestres da gravidez (2T e 3T) e no pós-parto (PP), de acordo com o grupo de tratamento, na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento



As tabelas 7 e 8 mostram a comparação dos parâmetros farmacocinéticos do LPV nos diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gravidez e pós-parto) na população total do estudo e na população classificada como aderente ao tratamento, de acordo com o grupo de tratamento.

Tabela 7 - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do LPV entre os diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto), de acordo com a dose de LPV/r, na população total do estudo

		Dose padrão de LPV/r				Dose aumentada de LPV/r			
		2o trimestre da gestação (n = 21)	3o trimestre da gestação (n = 25)	Pós-parto (n = 23)	p-valor (Krus)	2o trimestre da gestação (n = 19)	3o trimestre da gestação (n = 21)	Pós-parto (n = 20)	p-valor (Krus)
Tmax (h)	média (DP)	3,52 (1,25)	4 (1,73)	4,913 (2,69)	0,1354	3,68 (1,11)	4,52 (1,03)	4,26 (1,56)	0,0731***
	mediana (IQR)	3,00 (3,00-5,00)	4,00 (3,00-8,00)	4,00 (3,50-6,00)		3,00 (3,00-4,50)	4,00 (4,00-5,00)	4,00 (3,50-5,00)	
Cmax (mcg/mL)	média (DP)	10,53 (2,74)	10,53 (3,05)	14,12 (3,60)	0,0004327*	15,59 (4,15)	15,80 (4,86)	15,42 (6,18)	0,9363
	mediana (IQR)	10,28 (9,24-11,32)	11,24 (8,96-12,50)	13,28 (12,00-15,60)		16,08 (11,96-18,96)	14,90 (12,94-18,38)	15,78 (12,91-18,24)	
AUC 0-12hs (h*mcg/mL)	média (DP)	86,21 (26,83)	84,24 (25,43)	118,28 (31,41)	0,0006136*	131,99 (37,00)	129,11 (38,56)	135,85 (59,95)	0,7935
	mediana (IQR)	82,38 (67,63-98,16)	87,69 (73,07-98,75)	116,30 (94,17-137,40)		135,00 (104,20-154,60)	121,40 (107,60-156,50)	141,10 (104,70-165,50)	
Tmin (h)	média (DP)	8,43 (4,92)	9,36 (4,821)	4,30 (5,33)	0,0006977*	7,42 (5,39)	9,524 (4,557)	5,68 (5,81)	0,139
	mediana (IQR)	12,00 (8,00-12,00)	12,00 (12,00 - 12,00)	1,00 (0,00-10,00)		10,00 (1,00-12,00)	1,002 (10,00-12,00)	2,00 (0,00-12,00)	
Cmin (mcg/mL)	média (DP)	4,23 (2,12)	4,16 (1,82)	5,29 (2,97)	0,1447	6,69 (3,83)	6,62 (3,30)	7,73 (4,79)	0,5689
	mediana (IQR)	3,81 (3,26-4,96)	4,14 (3,42-5,24)	6,16 (3,55-7,20)		7,52 (5,00-8,86)	6,60 (5,80-8,70)	9,36 (5,42-9,94)	
Cpd (mcg/mL)	média (DP)	5,78 (2,47)	5,74 (2,41)	6,96 (4,07)	0,2567	8,71 (4,77)	8,72 (4,05)	8,38 (5,71)	0,927
	mediana (IQR)	5,20 (4,68-6,84)	5,40 (4,38-7,18)	7,66 (4,24-9,48)		9,16 (7,14-12,22)	8,96 (7,76-11,04)	9,14 (5,36-11,45)	
C12hs (mcg/mL)	média (DP)	4,66 (2,01)	4,63 (2,15)	8,00 (2,75)	< 0,0001*	8,28 (2,65)	7,44 (2,77)	9,37 (3,85)	0,1036
	mediana (IQR)	4,08 (3,50-5,84)	4,32 (3,63-5,50)	7,88 (6,46-9,80)		7,80 (6,94-9,56)	6,94 (5,98-9,24)	9,68 (7,02-10,48)	
Volume de distribuição (L)	média (DP)	57,19 (36,83)	74,57 (84,99)	58,50 (33,85)	0,909	79,57 (61,55)	66,69 (49,07)	104,13 (63,99)	0,1157
	mediana (IQR)	47,98 (39,35-62,57)	45,58 (38,17-62,22)	49,03 (34,11-79,10)		65,55 (53,78-70,22)	57,17 (45,70-63,91)	86,16 (54,32-164,20)	
Depuração (L/h)	média (DP)	5,07 (1,58)	5,95 (5,37)	3,63 (1,02)	< 0,001*	4,90 (1,40)	5,09 (1,69)	5,64 (5,90)	0,59
	mediana (IQR)	4,86 (3,99-6,06)	4,56 (4,03-5,51)	3,44 (2,91-4,37)		4,45 (3,83-5,92)	4,94 (3,89-5,64)	4,04 (3,51-5,71)	

* Diferença estatisticamente significativa comparando segundo e terceiro trimestres da gestação com o pós-parto

** Diferença estatisticamente significativa comparando o terceiro trimestre da gestação com o pós-parto

*** Diferença estatisticamente significativa comparando o segundo com o terceiro trimestres da gestação

Tabela 8 - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do LPV entre os diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto), de acordo com a dose de LPV/r, nas pacientes com adesão ao tratamento

		Dose padrão de LPV/r				Dose aumentada de LPV/r			
		2o trimestre da gestação (n = 20)	3o trimestre da gestação (n = 24)	Pós-parto (n = 20)	p-valor (Kruskal)	2o trimestre da gestação (n = 16)	3o trimestre da gestação (n = 20)	Pós-parto (n = 16)	p-valor (Kruskal)
Tmax (h)	média (DP)	3,45 (1,23)	3,92 (1,72)	4,35 (2,01)	0,2126	3,75 (1,18)	4,45 (0,99)	4,25 (1,61)	0,2395
	mediana (IQR)	3,00 (3,00-4,75)	4,00 (3,00-5,00)	4,00 (3,00-5,75)		3,50 (3,99-5,00)	4,00 (4,00-5,00)	4,00 (3,25-5,00)	
Cmax (mcg/mL)	média (DP)	10,77 (2,58)	10,89 (2,51)	14,38 (3,69)	0,0005395*	16,28 (3,96)	15,91 (4,96)	17,17 (4,45)	0,5933
	mediana (IQR)	10,30 (9,38-11,65)	11,36 (9,04-12,59)	13,91 (11,84-16,50)		16,76 (13,13-19,91)	15,05 (12,78-18,68)	16,78 (13,38-20,82)	
AUC 0-12hs (h*mcg/mL)	média (DP)	88,39 (25,55)	87,21 (21,11)	122,44 (29,91)	0,0002107*	139,44 (34,75)	130,71 (38,83)	154,03 (44,81)	0,3876
	mediana (IQR)	83,56 (69,25-101,45)	89,09 (73,4 -99,40)	119,34 (98,43-140,03)		139,65 (107,57-160,58)	122,32 (108,61-158,69)	154,99 (110,62-175,77)	
Tmin (h)	média (DP)	8,85 (4,65)	9,75 (4,50)	4,95 (5,43)	0,001359*	8,81 (4,68)	10,00 (4,10)	6,75 (5,73)	0,265
	mediana (IQR)	12,00 (8,00-12,00)	12,00 (0,00-12,00)	11,50 (0,00-12,00)		12,00 (4,25-12,00)	12,00 (0,00-12,00)	12,00 (0,00-12,00)	
Cmin (mcg/mL)	média (DP)	4,45 (1,98)	4,34 (1,63)	6,08 (2,27)	0,01652*	7,94 (2,64)	6,95 (3,00)	9,18 (3,66)	0,1526
	mediana (IQR)	3,90 (3,29-5,59)	4,15 (3,47-5,24)	6,36 (4,02-7,39)		7,64 (5,67-9,50)	6,76 (5,85-9,11)	9,54 (6,41-10,20)	
Cpd (mcg/mL)	média (DP)	6,07 (2,14)	5,98 (2,14)	7,99 (3,23)	0,04234*	10,35 (3,05)	9,15 (3,62)	10,47 (4,23)	0,6489
	mediana (IQR)	5,30 (4,69-7,53)	5,71 (4,40-7,26)	7,86 (5,92-10,11)		9,96 (7,82-12,82)	9,04 (7,98-11,10)	10,12 (7,30-12,14)	
C12hs (mcg/mL)	média (DP)	4,759 (+ 2,012)	4,783 (+ 2,053)	7,766 (+ 2,666)	0,0003685*	8,425 (+ 2,882)	7,373 (+ 2,822)	9,92 (3,53)	0,06793
	mediana (IQR)	4,16 (3,58-5,84)	4,32 (3,63-5,98)	7,76 (6,45-9,36)		8,18 (5,67-10,20)	6,93 (5,85-9,65)	9,80 (6,93-11,06)	
Volume de distribuição (L)	média (DP)	56,22 (37,51)	65,29 (73,42)	57,66 (35,03)	0,8961	62,40 (24,38)	57,02 (21,58)	102,97 (67,55)	0,1375
	mediana (IQR)	47,01 (38,49-61,39)	44,57 (34,60-61,80)	50,05 (32,33-80,73)		62,32 (48,52-67,02)	55,79 (43,55-63,91)	73,96 (52,97-181,35)	
Depuração (L/h)	média (DP)	4,86 (1,27)	4,93 (1,68)	3,46 (0,88)	< 0,001*	4,56 (1,14)	5,03 (1,71)	4,19 (1,15)	0,38
	mediana (IQR)	4,79 (3,94-5,78)	4,49 (4,02-5,44)	3,35 (2,86-4,07)		4,30 (3,74-5,58)	4,91 (3,79-9,53)	3,87 (3,41-5,42)	

* Diferença estatisticamente significante comparando segundo e terceiro trimestres da gestação com o pós-parto

Na população total do estudo as diferenças entre C_{max} ($p=0,0004327$), AUC ($p=0,0006136$), T_{min} ($p=0,0006977$), concentração de 12 horas ($p<0,0001$) e depuração ($<0,001$) do LPV foram significativas na gravidez em relação ao pós-parto apenas no grupo que recebeu dose padrão de LPV/r, mostrando que a dose aumentada do IP resulta em parâmetros mais semelhantes nas mesmas mulheres durante e após a gestação. Esses resultados se repetiram na análise da população com adesão ao tratamento do estudo.

As tabelas 9 e 10 mostram a comparação dos parâmetros farmacocinéticos do RTV nos diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gravidez e pós-parto) na população total do estudo e na população classificada como aderente ao tratamento, de acordo com o grupo de tratamento.

Tabela 9 - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do RTV entre os diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto), de acordo com a dose de LPV/r, na população total do estudo

		Dose padrão de LPV/r				Dose aumentada de LPV/r			
		2o trimestre da gestação (n = 21)	3o trimestre da gestação (n = 25)	Pós-parto (n = 23)	p-valor (Krusk)	2o trimestre da gestação (n = 19)	3o trimestre da gestação (n = 21)	Pós-parto (n = 20)	p-valor (Kruskal)
Tmax (h)	média (DP)	3,95 (1,12)	4,32 (1,43)	4,13 (1,42)	0.5333	3,84 (1,21)	4,38 (0,59)	4 (+ 0,882)	0.2405
	mediana (IQR)	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	4 (3 - 5)		4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	4,00 (3,00-5,00)	
Cmax (mcg/mL)	média (DP)	844,61 (412,20)	810,56 (407,73)	1343,65 (533,50)	0.000541*	1661,26 (+ 727,52)	1739,71 (1072,22)	1628,26 (1233,97)	0.6646
	mediana (IQR)	740,00 (528,00-1095,00)	740,00 (562,00-1124,00)	1236,00 (884,00-1788,00)		1516,00 (1048,00-2208,00)	1422,00 (1115,00-2340,00)	1234,00 (821,00-2678,00)	
AUC 0-12hs (h*mcg/mL)	média (DP)	3997,20 (1617,28)	4163,34 (1562,29)	7037,42 (2423,39)	< 0,0001*	8213,74 (3427,27)	7755,53 (4048,29)	8537,91 (5644,71)	0.854
	mediana (IQR)	3877,20 (2769,70-5378,40)	4283,00 (3139,15-5414,00)	6623,20 (4848,40-8758,80)		7869,60 (5435,20-11131,20)	6462,00 (4613,30-11379,50)	6516,70 (5137,70-13445,20)	
Tmin (h)	média (DP)	10,00 (4,29)	9,84 (4,46)	5,61 (5,98)	0.001308*	9,89 (4,45)	10,14 (4,15)	8,26 (5,65)	0.7227
	mediana (IQR)	12,00 (11,00-12,00)	12,00 (12,00-12,00)	1,00 (0,00-12,00)		12,00 (10,00-12,00)	1,00 (0,00-12,00)	12,00 (0,00-12,00)	
Cmin (mcg/mL)	média (DP)	85,90 (50,26)	102,09 (49,26)	165,48 (114,43)	0.009374**	173,33 (148,96)	173,84 (122,07)	203,18 (129,28)	0.5718
	mediana (IQR)	90,40 (50,60-129,80)	87,40 (71,30-140,60)	176,00 (77,20-227,60)		116,00 (86,40-294,80)	163,60 (71,60-27,007)	210,80 (129,60-288,40)	
Cpd (mcg/mL)	média (DP)	186,80 (110,60)	234,45 (212,01)	328,83 (286,34)	0,045*	464,08 (529,84)	375,53 (252,65)	408,84 (379,25)	0,049**
	mediana (IQR)	154,80 (125,00-243,40)	186,20 (122,20 - 284,00)	267,20 (137,20-440,00)		327,60 (158-600,00)	342,00 (139,40-550,00)	319,60 (122,30-623,00)	
C12hs (mcg/mL)	média (DP)	104,25 (48,61)	140,40 (169,09)	236,50 (102,11)	< 0,0001*	213,89 (143,87)	193,87 (112,61)	236,11 (102,47)	0.414
	mediana (IQR)	92,00 (57,60-143,40)	92,00 (71,30-157,30)	220,40 (176,00-316,80)		156,80 (99,20-296,40)	216,00 (83,50 - 287,00)	215,20 (162,00-300,00)	
Volume de distribuição (L)	média (DP)	146,62 (89,78)	323,68 (899,45)	82,13 (34,20)	0.002405*	115,72 (56,13)	135,86 (94,29)	171,25 (200,19)	0.8951
	mediana (IQR)	117,07 (81,26-167,49)	104,95 (88,07-160,97)	79,28 (57,67- 88,50)		102,36 (72,17-150,77)	116,09 (70,01-150,81)	116,54 (58,09-193,43)	
Depuração (L/h)	média (DP)	31,04 (17,81)	41,28 (71,64)	16,21 (6,39)	< 0,0001*	22,07 (11,12)	25,24 (13,90)	29,91 (43,19)	0.7561
	mediana (IQR)	25,79 (18,60-36,11)	23,35 (18,47- 32,30)	15,10 (11,42-20,63)		19,06 (13,48-27,60)	23,21 (13,29-32,63)	22,11 (10,77-27,65)	

* Diferença estatisticamente significativa comparando segundo e terceiro trimestres da gestação com o pós-parto

** Diferença estatisticamente significativa comparando o segundo trimestre da gestação com o pós-parto

Tabela 10 - Comparação dos parâmetros farmacocinéticos do RTV entre os diferentes momentos de coleta (segundo e terceiro trimestres da gestação e pós-parto), de acordo com a dose de LPV/r, nas pacientes com adesão ao tratamento

		Dose padrão de LPV/r				Dose aumentada de LPV/r			
		2o trimestre da gestação (n = 20)	3o trimestre da gestação (n = 24)	Pós-parto (n = 20)	p-valor (Kruskal)	2o trimestre da gestação (n = 16)	3o trimestre da gestação (n = 20)	Pós-parto (n = 16)	p-valor (Kruskal)
Tmax (h)	média (DP)	3,90 (1,12)	4,25 (1,42)	4,05 (1,47)	0.5581	3,87 (1,31)	4,40 (0,59)	4,00 (0,89)	0.3227
	mediana (IQR)	4,99 (4,00-4,75)	4,00 (4,00-5,00)	4,00 (3,00-5,00)		4,00 (4,00-5,00)	4,00 (4,00-5,00)	4,00 (3,25-5,00)	
Cmax (mcg/mL)	média (DP)	873,40 (400,65)	842,56 (383,09)	1419,00 (519,82)	0.0003153*	1704,75 (760,19)	1762,00 (1095,08)	1737,25 (1108,22)	0.8699
	mediana (IQR)	808,00 (546,00-1120,00)	754,00 (585,00-1125,00)	1362,00 (965,00-1815,00)		1546,00 (1104,00-2238,00)	1467,00 (1078,50-2430,99)	1254,00 (926,00-2678,00)	
AUC 0-12hs (h*mcg/mL)	média (DP)	4127,92 (1541,27)	4326,87 (1359,88)	7263,96 (2545,44)	< 0,0001*	8495,69 (3619,64)	7810,17 (4145,50)	9441,09 (5274,43)	0.6179
	mediana (IQR)	4083,50 (2817,50-5423,90)	4398,70 (3508,95-5423,70)	6972,20 (5318,00-9082,95)		8533,20 (5539,45-11163,90)	6332,20 (4474,00-11904,25)	7136,40 (5787,30-13847,00)	
Tmin (h)	média (DP)	10,50 (3,72)	10,25 (4,05)	6,45 (5,53)	0.002046*	11,75 (0,68)	10,65 (3,53)	9,81 (4,71)	0.7527
	mediana (IQR)	12,00 (12,00-12,00)	12,00 (12,00-12,00)	12,00 (1,00-12,00)		12,00 (12,00-12,00)	12,00 (12,00-12,00)	12,00 (12,00-12,00)	
Cmin (mcg/mL)	média (DP)	90,20 (47,45)	106,35 (45,38)	190,16 (101,23)	0.0002874*	205,82 (139,61)	182,53 (118,39)	241,27 (101,25)	0.2135
	mediana (IQR)	91,20 (53,10-130,50)	89,70 (74,80-144,90)	178,40 (135,10-229,40)		162,80 (98,30-296,00)	179,40 (75,70-281,50)	213,20 (150,90-314,50)	
Cpd (mcg/mL)	média (DP)	196,14 (104,63)	244,22 (210,75)	378,01 (+ 274,618)	0,037*	551,10 (534,53)	394,302 (+ 243,722)	480,988 (+ 365,962)	0,046*
	mediana (IQR)	165,00 (127,00-245,50)	190,1 (127,4 - 290)	343,00 (174,50-467,00)		404,80 (219,50-600,00)	351,00 (170,70-567,00)	389,60 (221,40-710,00)	
C12hs (mcg/mL)	média (DP)	107,26 (47,82)	145,10 (171,05)	229,90 (105,75)	< 0,0001*	215,10 (151,52)	192,76 (115,42)	248,72 (97,58)	0.2532
	mediana (IQR)	95,40 (66,70-146,70)	102,00 (74,80-158,05)	207,20 (164,30-304,60)		162,80 (98,30 - 296,00)	190,80 (82,45-296,50)	213,20 (163,80-317,40)	
Volume de distribuição (L)	média (DP)	137,10 (80,52)	142,09 (135,75)	75,30 (28,90)	0.0009159*	113,39 (54,38)	138,38 (96,01)	122,53 (65,21)	0.9331
	mediana (IQR)	116,36 (78,52-159,62)	103,31 (86,81-142,52)	76,03 (58,83-87,67)		97,45 (74,05-146,56)	116,23 (62,99-151,38)	106,54 (58,62-185,15)	
Depuração (L/h)	média (DP)	28,97 (15,49)	27,35 (17,18)	15,66 (6,33)	< 0,0001*	21,82 (11,99)	25,38 (14,25)	20,20 (9,10)	0.6179
	mediana (IQR)	24,55 (18,44 - 35,49)	22,75 (18,44-28,5)	14,38 (11,01-18,83)		17,69 (13,44-27,11)	23,70 (12,68-33,62)	21,07 (10,9-25,92)	

* Diferença estatisticamente significativa comparando segundo e terceiro trimestres da gestação com o pós-parto

Da mesma forma que para o LPV as diferenças entre os parâmetros farmacocinéticos do RTV estudados foram significativamente maiores no pós-parto que nos segundo e terceiro trimestres da gravidez apenas no grupo que recebeu dose padrão de LPV/r, tanto na população total do estudo quanto na população aderente ao tratamento, mostrando que também para o RTV a dose aumentada da co-formulação na gestação resulta em comportamento semelhante ao observado nas mesmas mulheres após o parto.

A proporção de voluntárias que não alcançou valores desejáveis de LPV na análise de C_{min} e de AUC nos dois grupos do estudo está detalhada na tabela 11.

Tabela 11 - Porcentagem de pacientes com C_{min} abaixo do nível terapêutico para vírus selvagem e vírus resistente e com AUC abaixo dos valores de percentil 10 na população total do estudo e na população com adesão ao tratamento

		2o trimestre		3o trimestre		Pós-parto		
		Dose Padrão	Dose Aumentada	Dose Padrão	Dose Aumentada	Dose Padrão	Dose Aumentada	
C _{min} (mcg/mL) % (n / total)	< 1	População total	4,8% (1/21)	15,8% (3/19)	8% (2/25)	9,5% (2/21)	13% (3/23)	15% (3/20)
		População com adesão	0% (0/20)	0% (0/16)	4,17% (1/24)	5% (1/20)	0% (0/20)	0% (0/16)
	< 4	População total	52,4% (11/21)	15,8% (3/19)	40% (10/25)	19% (4/21)	34,8% (8/23)	15% (3/20)
		População com adesão	50% (10/20)	0% (0/16)	37,5% (9/24)	15% (3/20)	25% (5/20)	0% (0/16)
AUC (h/mcg/mL) % (n / total)	< 52	População total	4,8% (1/21)	0% (0/19)	8% (2/25)	0% (0/21)	0% (0/23)	10% (2/20)
		População com adesão	0% (0/20)	0% (0/16)	4,17% (1/24)	0% (0/20)	0% (0/20)	0% (0/16)

Dentre as voluntárias com adesão ao tratamento todas alcançaram concentração mínima acima do nível terapêutico para vírus selvagem no segundo trimestre da gravidez e no pós-parto, assim como AUC acima do percentil 10 da curva de adultos não-grávidas, independente da dose de LPV/r usada.

No terceiro trimestre da gravidez uma voluntária em cada grupo teve concentração mínima de LPV menor que 1 mcg/mL. A paciente do grupo 1 (#

35) tinha adesão ao tratamento de 98 e 100% de acordo com a contabilidade de comprimidos retornados e ao recordatório dos últimos 3 dias, respectivamente e atingiu concentração mínima de 0,87 mcg/mL doze horas após a dose do medicamento, apesar de ter concentração pré-dose adequada. Essa voluntária teve depuração de LPV de 11,66 L/h, valor bem acima da média observada no terceiro trimestre no grupo 1 (4,93) e é a mesma que não teve AUC maior que 52 h*mcg/mL). Esses resultados mostram que nessa voluntária o LPV/r usado em dose padrão não permitiu C_{min} acima do nível terapêutico na C_{12hs}, apesar de o valor observado 0,87 mcg/mL estar próximo do alvo (1 mcg/mL). A paciente do grupo 2 (# 39) teve concentração mínima de 0,03 na amostra pré-dose e relatou perda de três doses de LPV/r nos três dias anteriores (das seis que deveria ter tomado), apesar de ter adesão de 89% pela contabilidade de comprimidos retornados. Esses resultados indicam que a C_{min} baixa está relacionada a problemas com a adesão ao tratamento nos três dias anteriores a coleta, apesar de essa voluntária não ter sido classificada como não-aderente de acordo com os critérios usados neste estudo.

As voluntárias com adesão ao tratamento alcançaram níveis terapêuticos para vírus com alguma mutação de resistência aos IP (4 mcg/mL) mais frequentemente no grupo de dose aumentada de LPV/r em todos os momentos analisados. Nenhuma das pacientes incluídas nesse grupo teve concentração mínima menor que 4 mcg/mL no segundo trimestre da gestação e no pós parto, respectivamente, comparadas a 10/20 e 5/20 do grupo de dose padrão nos mesmos momentos. No terceiro trimestre da gravidez 37,50 (9/24) e 15% (3/20) das pacientes não alcançaram esse valor nos grupos 1 e 2, respectivamente.

5.3 Passagem transplacentária de Lopinavir e de Ritonavir

Em dezenove voluntárias foram colhidas amostras de sangue de cordão e de sangue materno no momento do parto, doze do grupo de dose padrão e sete do grupo de dose aumentada de LPV/r. O tempo médio entre a hora do parto e a hora da última dose de LPV/r foi de 8,6 horas (variando de 2 a 19 horas) no grupo de dose padrão e de 7,6 horas (3 a 17 horas) no grupo de dose aumentada do IP.

A média das concentrações séricas de LPV no sangue materno foi de 3,471 mcg/mL no grupo que recebeu dose padrão e de 4,007 mcg/mL no grupo de dose aumentada do medicamento. No sangue de cordão as concentrações encontradas foram de 0,726 e 0,990 mcg/mL, respectivamente. No grupo 1 de tratamento as concentrações estavam abaixo do limite de detecção do teste no sangue de cordão de três casos e em nenhuma amostra de sangue materno. No grupo 2 LPV não foi detectado em um par de amostras materna / sangue de cordão e em uma amostra de sangue de cordão. A razão de concentrações sangue de cordão : sangue materno foi de 0,20 e 0,18 nos grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r, respectivamente, diferença não significativa estatisticamente (p-valor = 0,6725).

O RTV foi detectado em todas as amostras de sangue materno, com concentrações abaixo do limite de detecção do teste apenas em duas amostras de sangue de cordão em voluntárias do grupo que recebeu dose padrão de LPV/r. A média das concentrações em sangue materno foi de 192,80 ng/mL no grupo de dose padrão e 147,50 ng/mL no grupo de dose aumentada de LPV/r, enquanto que no sangue de cordão as concentrações médias foram de 16,80 e 35,80 ng/mL, respectivamente. A razão de concentrações sangue de cordão : sangue materno foi de 0,10 e 0,25 nos grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r, respectivamente, diferença não significativa estatisticamente (p-valor = 0,8139).

5.4 Eficácia do tratamento do estudo

Resposta virológica e imunológica na população total do estudo

A tabela 12 mostra os valores de CD4 e de carga viral do HIV ao longo do estudo. A amostra varia em cada consulta do estudo dependendo do tempo em que cada paciente participou do mesmo.

Tabela 12 - valores de CD4 e de carga viral do HIV na consulta basal, nas semanas 4 e 12 de profilaxia e após o parto, na população total do estudo

	Dose de LPV/r	Basal	Semana 4	Semana 12	Pós-parto
CD4, em cels/mm ³ Média (DP) (n)	Padrão	521,26 (156,16) (n = 27)	618,41 (186,91) (n = 27)	678,40 (299,31) (n = 20)	674,81 (199,26) (n = 26)
	Aumentada	553,27 (150,76) (n = 26)	654,45 (210,66) (n = 24)	641,33 (154,63) (n = 15)	665,41 (225,23) (n = 21)
Aumento de CD4 em relação ao medido na consulta basal, em cels/mm ³ Média (DP) (n)	Padrão	-	97,15 (82,99) (n = 27)	163,60 (195,22) (n = 20)	152,80 (134,02) (n = 26)
	Aumentada	-	93,08 (91,76) (n = 24)	100,47 (115,36) (n = 15)	139,38 (153,02) (n = 21)
CV, em cópias/mL – média (DP) (n)	Padrão	3472,30 (3446,72) (n = 27)	96,41 (222,59) (n = 27)	52,55 (15,47) (n = 20)	207,65 (531,29) (n = 26)
	Aumentada	3866,27 (4012,59) (n = 26)	234 (513,56) (n = 24)	250,2 (75,28) (n = 15)	2370,90 (6785,56) (n = 21)
% de pacientes com CV < 50 cps/mL (n/ total)	Padrão	3,70 (1/27)	85,18 (23/27)	95,00 (19/20)	84,61 (22/26)
	Aumentada	15,38 (4/26)	79,17 (19/24)	93,33 (14/15)	85,71 (18/21)

O aumento no número de células CD4 em sangue periférico foi progressivo e constante em ambos os grupos de tratamento. A percentagem de voluntárias com carga viral do HIV indetectável foi maior que 79% em todos os

momentos avaliados a partir de 4 semanas de uso de LPV/r em qualquer dose, mesmo se considerando a população total do estudo, incluídas as voluntárias com menor adesão ao tratamento. Dentre as nove voluntárias que tiveram carga viral detectável na semana 4 quatro eram não aderentes ao tratamento e cinco tiveram resultado entre 72 e 96 cópias/mL. Na semana 12 e no pós-parto todas as voluntárias com adesão ao tratamento tiveram carga viral do HIV indetectável.

Status sorológico para HIV dos bebês

Dentre as 53 voluntárias que colheram pelo menos um perfil farmacocinético durante o estudo e os 54 conceitos não foi possível avaliar o status sorológico de cinco crianças (9,26%), três (60%) que evoluíram para óbito antes do diagnóstico final (uma cuja mãe recebeu dose padrão de LPV/r e duas (40%) com mães que receberam dose aumentada) e duas que não foram acompanhadas pois as mães retiraram o consentimento antes do término do estudo (uma em cada grupo de tratamento). Das 49 crianças cujos prontuários foram revistos até o estabelecimento do status sorológico para HIV todas foram negativas.

5.5 Segurança do tratamento do estudo

Quarenta voluntárias (22 do grupo 1 e 18 do grupo 2) apresentaram 80 eventos adversos clínicos (39 no grupo 1 e 41 no grupo 2) ao longo do estudo. Os eventos adversos clínicos observados na população total do estudo estão descritos na tabela 13.

TABELA 13 – Eventos adversos clínicos observados na população total do estudo (N = 53), de acordo com o grupo de tratamento

Evento	Intensidade	Dose padrão de LPV/r (n = 27)	Dose aumentada de LPV/r (n = 26)
Relacionado ao LPV/r - n (%)			
Cefaléia	Grau 1	0,00 (0,00 %)	1,00 (3,85%)
Cólica	Grau 2	1,00 (3,70%)	2,00 (7,69%)
Diarréia	Grau 1	6,00 (22,22%)	3,00 (11,54%)
	Grau 2	1,00 (3,70%)	1,00 (3,85%)
Nausea	Grau 1	1,00 (3,70%)	6,00 (23,07%)
	Grau 2	1,00 (3,70%)	3,00 (11,54%)
Vômitos	Grau 1	6,00 (22,22%)	3,00 (11,54%)
Total de eventos		16,00	19,00
Não relacionados ao LPV/r - n (%)			
Bronquite	Grau 2	1,00 (3,70%)	0,00 (0,00 %)
Candidose vaginal	Grau 1	1,00 (3,70%)	2,00 (7,69%)
Cefaléia	Grau 1	2,00 (7,40%)	3,00 (11,54%)
Cólica	Grau 1	1,00 (3,70%)	2,00 (7,69%)
	Grau 2	2,00 (7,40%)	0,00 (0%)
Dor lombar	Grau 1	1,00 (3,70%)	2,00 (7,69%)
Edema de membros inferiores	Grau 2	1,00 (3,70%)	0,00 (0,00 %)
Escabiose	Grau 1	1,00 (3,70%)	1,00 (3,85%)
Herpes genital	Grau 1	1,00 (3,70%)	0,00 (0,00 %)
Infecção de ferida	Grau 3	0,00 (0,00 %)	1,00 (3,85%)

Evento	Intensidade	Dose padrão de LPV/r (n = 27)	Dose aumentada de LPV/r (n = 26)
cirúrgica			
Infecção de trato urinário	Grau 2	2,00 (7,40%)	3,00 (11,54%)
Infecção de vias aéreas superiores	Grau 1	4,00 (14,81%)	2,00 (7,69%)
Micose superficial	Grau 1	1,00 (3,70%)	2,00 (7,69%)
Miosite associada a pielonefrite	Grau 3	1,00 (3,70%)	0,00 (0,00 %)
Otite	Grau 1	2,00 (7,40%)	1,00 (3,85%)
Piora de doença hipertensiva	Grau 5	1,00 (3,70%)	0,00 (0,00 %)
Sangramento vaginal – placenta prévia	Grau 2	0,00 (0,00 %)	1,00 (3,85%)
Sinusite	Grau 2	1,00 (3,70%)	2,00 (7,69%)
Total de eventos		23	22

Os eventos gastro-intestinais náuseas, vômitos e diarréia foram de graus 1 ou 2, relacionados ao LPV/r, nenhum grave e nenhum determinou interrupção do medicamento. Alguns casos de cólica e de cefaléia foram relacionados ao LPV/r e outros não, todos foram de graus 1 ou 2 e não resultaram em alteração do tratamento do estudo. Nenhum dos eventos relacionados ao LPV/r foi inesperado.

Os demais eventos não foram considerados como relacionados ao LPV/r. Seis dos eventos foram graves, três em cada grupo do estudo. Os eventos adversos graves e os critérios para classificação de gravidade foram:

- Infecção de ferida cirúrgica (1 caso, no grupo 2), que resultou em prolongamento de hospitalização;
- Infecção urinária (2 casos, um em cada grupo), que resultaram em hospitalização;

- Miosite associada a pielonefrite (1 caso no grupo 1), que resultou em hospitalização;
- Piora de doença hipertensiva (1 caso no grupo 1), que resultou em hospitalização;
- Sangramento vaginal por placenta prévia (1 caso no grupo 2), que resultou em hospitalização.

Os eventos adversos laboratoriais ocorridos nas 53 mulheres estão descritos na tabela 14.

TABELA 14 – Eventos adversos laboratoriais observados na população total do estudo (N = 53), de acordo com o grupo de tratamento

Evento	Intensidade	Dose padrão de LPV/r (n = 27)	Dose aumentada de LPV/r (n = 26)
Anemia	Grau 1	4,00 (14,81%)	3,00 (11,54%)
Aumento de enzimas hepáticas	Grau 1	1,00 (3,70%)	0,00 (0,00%)
Aumento de colesterol total	Grau 1	3,00 (11,11%)	4,00 (15,38%)
	Grau 2	2,00 (7,40%)	2,00 (7,69%)
Aumento de colesterol LDL	Grau 1	3,00 (11,11%)	4,00 (15,38%)
	Grau 2	2,00 (7,40%)	2,00 (7,69%)
Aumento de triglicérides	Grau 1	1,00 (3,70%)	2,00 (7,69%)
	Grau 2	2,00 (7,40%)	1,00 (3,85%)
Alterações no EAS		7,00 (25,92%)	5,00 (19,23%)

Todos os eventos laboratoriais foram de graus 1 ou 2, nenhum grave, nenhum determinou interrupção do medicamento do estudo. Apenas os aumentos de lipídeos séricos (colesterol total e frações e triglicérides) foram classificados como relacionados ao LPV/r e estes, em qualquer grau, foram mais frequentes nas voluntárias que usaram dose aumentada de LPV/r que nas que usaram dose padrão, porém o tamanho da amostra não foi calculado para avaliar diferenças entre esses parâmetros e o pequeno número de eventos não permite conclusões sobre esse aspecto.

Desfechos da gestação

Os desfechos da gestação das 53 mulheres incluídas na análise de segurança foram quatro partos prematuros (7,55%), dois em cada grupo de tratamento e 49 partos a termo (92,45%), 25 no grupo de dose padrão e 24 no grupo de dose aumentada de LPV/r. Dezenove das 53 mulheres (35,85%) tiveram parto por via vaginal (seis no grupo de dose padrão e 13 no grupo de dose aumentada do LPV/r), sete (13,21%) submeteram-se a cesariana de urgência (quatro do primeiro grupo e três do segundo) e 27(50,94%) fizeram cesariana eletiva (15 do grupo um e 12 do grupo dois).

Das 53 gestações nasceram vivos 54 bebês (28 no grupo de dose padrão e 26 no grupo de dose aumentada de LPV/r), dos quais 30 eram do sexo feminino (14 no grupo de dose padrão e 16 no grupo de dose aumentada de LPV/r) e 24 do sexo masculino (14 e 10 em cada grupo do estudo, respectivamente). O peso médio ao nascimento foi de 2981,15 g nas crianças cujas mães receberam dose padrão de lopinavir/r e de 2986,61 g nos filhos de mulheres que recebam dose aumentada. Tiveram baixo peso ao nascer (menor que 2500 g) 14,3% (4/28, todos prematuros, incluindo os gemelares) e 11,54% (3/26, todos prematuros) das crianças nos grupos de dose padrão e dose aumentada de LPV/r, respectivamente. Cinco crianças nasceram com mal-formações congênitas, duas com hemangioma (uma em cada grupo) e três com hérnias inguiniais (uma no grupo de dose padrão e duas no grupo de dose aumentada de LPV/r).

6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro trabalho, pelo nosso conhecimento, que compara o perfil farmacocinético do lopinavir em grávidas infectadas pelo HIV usando duas diferentes doses da co-formulação LPV/r nos segundo e terceiro trimestres da gestação, a dose padrão (2 comprimidos duas vezes ao dia) e a dose aumentada (três comprimidos duas vezes ao dia) recomendada por alguns guias de tratamento e grupos de pesquisadores. Apesar de termos constatado que as voluntárias que receberam a dose aumentada do LPV tiveram exposição significativamente maior ao LPV e apresentaram parâmetros farmacocinéticos mais semelhantes aos vistos na mesma população após a gravidez e em controles adultos não-grávidas, a AUC e as concentrações mínimas do fármaco foram adequadas em todas, exceto uma, das mulheres que receberam dose padrão e tiveram adesão ao tratamento. No nosso estudo a adesão ao tratamento foi avaliada com base em dois parâmetros, a contabilidade dos comprimidos devolvidos e o recordatório dos últimos três dias de tratamento, permitindo-nos observar que na grande maioria dos casos a adesão baixa foi a causa de não se atingir concentrações mínimas de LPV acima do nível terapêutico para vírus selvagem (1 mcg/mL). Essa observação concorda com a de outros estudos que demonstram que a adesão ao tratamento é o fator mais importante para o sucesso terapêutico em portadores do HIV de modo geral (Paterson et al, 2000; Van der Leur et al, 2006; Nachega et al, 2011) e também em grávidas (Koren, 2011; Kreitchmann et al, 2012).

As pacientes randomizadas para receber a dose padrão de LPV/r e que tiveram adesão ao tratamento apresentaram concentração mínima de LPV em média de 4,4, 4,3 e 6,1 mcg/mL nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós-parto, respectivamente. Esses valores são semelhantes ou superiores aos observados nos quatro outros estudos que avaliaram a farmacocinética do LPV formulado em comprimidos em grávidas recebendo a dose padrão de LPV/r realizados em diferentes países. Três trabalhos apresentam resultado de análise farmacocinética realizada nos mesmos momentos em que o nosso, um tailandês, que observou-se C_{min} do LPV de

2,4, 3,2 e 4,7 mcg/mL nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós-parto, respectivamente, com apenas uma voluntária apresentando $C_{min} < 1$ mcg/mL (Raumatarsing et al, 2011), outro nos EUA, com valores de C_{min} de 5,2, 4,0 e 7,2 mcg/mL, respectivamente (Patterson et al, 2011) e o terceiro no Reino Unido, no qual observou-se C_{min} de LPV igual a 4,4, 2,5 e 4,6 mcg/mL nos mesmos momentos (Else et al, 2012). Nestes três estudos não foi analisada a adesão ao tratamento do estudo, sendo possível que as concentrações obtidas estejam subestimadas. Em outro trabalho realizado na Tailândia, no qual foram incluídas 38 voluntárias e o perfil farmacocinético foi avaliado apenas no terceiro trimestre da gestação, a C_{min} de LPV foi de 4,4 mcg/mL, excluindo-se da análise uma voluntária que teve adesão ao tratamento menor que 75%, determinada por contabilidade de comprimidos devolvidos (Cressey et al, 2010). Nesses quatro estudos, assim como no nosso, a AUC média encontrada estava acima de 52 h/mcg/mL, percentil 10 da curva de não-grávidas e valor alvo esperado após atingir-se o estado de equilíbrio do LPV, demonstrando que a exposição ao LPV foi adequada. As voluntárias incluídas nos quatro estudos tinham peso corporal médio variando de 64,9 a 67,8 Kg, valores semelhantes aos da nossa população, na qual o peso variou de 61,8 a 69,4 Kg nos diferentes momentos de coleta.

Os valores de C_{min} e de C_{pd} encontrados em nosso trabalho nas mulheres do grupo de dose padrão de LPV/r são também semelhantes aos obtidos em duas análises de estudos de monitoramento terapêutico de medicamentos incluindo gestantes em uso de LPV/r na mesma dose, uma realizada na França com 23 mulheres, que mostrou concentração pré-dose de 4,57 mcg/mL no terceiro trimestre da gravidez (Khuong-Josses et al, 2007) e outra conduzida na Irlanda, no qual se encontrou valores de 3,53, 3,34 e 5,13 mcg/mL nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós-parto, respectivamente, numa população de 43 mulheres com peso corporal médio de 88 Kg, acima do verificado no nosso e nos quatro outros estudos de farmacocinética (Lambert et al, 2011). Os estudos de monitorização terapêutica de medicamentos, por analisarem a concentração dos fármacos em apenas um momento (imediatamente antes da próxima dose), têm a limitação de medirem apenas a concentração de vale, ou pré-dose, podendo

superestimar os valores encontrados ao não detectarem concentrações mínimas que podem ocorrer após a dose, caso ocorram retardos de absorção, comuns na gravidez, como foi demonstrado em nosso estudo nas curvas de concentração de LPV e de RTV, mais acentuados no terceiro trimestre da gestação.

Os seis grupos que publicaram estudos sobre a concentração de LPV durante a gravidez em mulheres recebendo dose padrão de LPV/r formulado em comprimidos concluem que essa dosagem é adequada para promover níveis plasmáticos acima do nível terapêutico para vírus selvagens (1 mcg/mL) e não recomendam aumento do número de comprimidos. O trabalho que demonstra essa afirmação de forma mais elegante foi o realizado por Patterson e colaboradores (Patterson et al, 2011), que fez duas análises farmacocinéticas no terceiro trimestre da gravidez, a primeira durante uso de dose padrão de LPV/r e a segunda duas semanas após o aumento da dose, nas mesmas voluntárias, mostrando pouca variação nos valores de concentração mínima (4,0 e 4,9 mcg/mL, respectivamente), que mantiveram-se acima do nível terapêutico para vírus selvagem e para vírus com mutações de resistência aos IP (4 mcg/mL). Embora os valores da AUC tenham aumentado significativamente após o aumento da dose de LPV/r (de 54,1 para 89,1 h/mcg/mL) o alvo do percentil 10 da curva de adultos não-grávidas foi alcançado com a dose padrão.

Além do estudo de Patterson e colaboradores há um único trabalho publicado sobre a farmacocinética do LPV em gestantes que receberam dose aumentada de LPV/r formulado em comprimidos no terceiro trimestre da gravidez (Best et al, 2010), desenhado com base em estudos anteriores do mesmo grupo com a formulação em cápsulas gelatinosas do medicamento que mostraram valores muito baixos de C_{min} e de AUC nessa fase da gestação. Nesse estudo os valores de concentração mínima obtidos no segundo trimestre da gravidez e no pós-parto (quando as mulheres estavam em uso de dose padrão de LPV/r) foram de 3,4 e 6,9 mcg/mL respectivamente e os da AUC foram de 72 e 133 h/mcg/mL nos mesmos momentos, observando-se que 2/11 e 2/27 das voluntárias tiveram C_{min} < 1

mcg/mL. No terceiro trimestre da gravidez, com dose aumentada de LPV/r, a C_{min} média foi de 4,9 mcg/mL, a AUC de 96 h/mcg/mL e 2/33 gestantes não alcançaram C_{min} de 1 mcg/ml. Em nosso estudo as pacientes com adesão ao tratamento que receberam dose aumentada de LPV/r tiveram valores mais altos nesses parâmetros (C_{min} de 6,9 mcg/mL e AUC de 130,7 h/mcg/mL). Na população incluída na pesquisa de Best e colaboradores o peso corporal médio no terceiro trimestre foi de 77,8 Kg, quase 10 Kg acima do verificado no nosso e nos demais estudos de farmacocinética do LPV/r formulado em comprimidos na gravidez, fator que pode contribuir para os valores mais baixos encontrados nos parâmetros farmacocinéticos, já se tendo observado em trabalho realizado no Reino Unido que para cada 10 Kg adicionais do peso corporal há uma queda de 11% nas concentrações plasmáticas de LPV (Stöhr et al, 2010).

Outra diferença entre a população do nosso estudo e a dos demais trabalhos sobre exposição ao LPV durante a gravidez é a composição étnica dos grupos estudados, com 100% de asiáticas nos tailandeses e predomínio de raça negra nos trabalhos realizados na Europa e EUA, comparados a cerca de 56,6% de mulheres que se declararam como não brancas na nossa população. Sabe-se que características farmacogenéticas relacionadas a etnia podem resultar em alterações na farmacocinética dos diferentes medicamentos (Arab-Alameddine et al, 2009; Roca, 2008), fato já demonstrado em relação ao LPV em análises que combinaram resultados de farmacocinética e de farmacogenética realizadas em adultos e crianças nos EUA (Lubomirov et al, 2010; Rakhmanina et al, 2011). O objetivo da farmacogenética é identificar determinantes genéticos individuais de atividade de medicamentos e a correlação de resultados deste tipo de estudo com conceitos de raça e etnia pode causar interpretações equivocadas (Urban, 2010), especialmente no Brasil, onde as características genéticas da população refletem a miscigenação entre ancestrais ameríndios, europeus e africanos (Pena et al, 2009). A raça auto-referida, parâmetro usado em nosso estudo, também pode ser um fator de confusão, já que em nosso meio o conceito de raça é mais influenciado por fatores relacionados a construção social que pela cor da pele (Bolaffi, 2003). Apesar destas limitações,

características genéticas não podem ser afastadas como um dos fatores relacionados as diferenças encontradas nos resultados dos diversos trabalhos.

Outro fator a ser considerado na comparação entre as análises farmacocinéticas realizadas em diferentes grupos populacionais e em diferentes momentos é a alta variabilidade interindividual do LPV, de cerca de 34% com a formulação em comprimidos (Kaletra, 2011). Essa variabilidade interfere na comparação entre valores médios dos parâmetros farmacocinéticos encontrados nos diferentes estudos, fazendo com que a observação dos resultados em relação aos níveis terapêuticos (valores médios acima ou abaixo deles e proporção de voluntários que não os atingiram) seja mais fidedigna que a simples comparação entre valores médios obtidos em cada trabalho. Em nosso estudo, a comparação dos valores obtidos durante a gravidez com os valores obtidos nas mesmas mulheres após o parto excluem a variabilidade interindividual como um dos fatores que interferem na interpretação dos dados, permitindo-nos concluir que a exposição ao LPV em qualquer momento da gestação é realmente menor que em não grávidas.

Se compararmos os valores de C_{min} do LPV nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós-parto que encontramos na população com adesão ao tratamento, no grupo que recebeu dose padrão de LPV/r (4,4, 4,3 e 6,1 mcg/mL, respectivamente) e no grupo que recebeu dose aumentada (7,9, 6,9 e 9,2 mcg/mL, respectivamente) com o valor médio observado em adultos não grávidas, de 5,5 mcg/mL (Kaletra, 2011), veremos que as grávidas que receberam dose padrão atingiram valores menores a as que receberam dose aumentada tiveram C_{min} bem maiores. O mesmo ocorre em relação aos valores da AUC encontrados por nós em qualquer momento da gravidez em relação aos controles (92,6 h/mcg/mL). Essa comparação corrobora nosso achado de que o uso de dose padrão de LPV/r durante a gravidez resulta em menor exposição ao LPV que em não-grávidas e que em grávidas recebendo dose aumentada do IP, porém a dose padrão permite

atingir níveis terapêuticos para vírus selvagem e AUC dentro do alvo esperado.

Ao considerarmos o nível terapêutico de LPV para vírus com mutações que conferem resistência aos inibidores de protease (4 mcg/mL) observamos que em nosso estudo, na população com adesão ao tratamento, 50%, 37,5% e 25% das voluntárias não atingiram esse valor nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós-parto, respectivamente, no grupo que recebeu dose padrão de LPV/r. No único outro estudo que avaliou a farmacocinética do LPV/r em dose padrão formulado em comprimidos em grávidas e que mostrou essa variável no artigo publicado, essa porcentagem foi de 17,8% no terceiro trimestre da gestação (Khuong-Josses et al, 2007). Nas pacientes do nosso estudo que receberam dose aumentada de LPV/r todas tiveram concentração mínima maior que 4 mcg/mL no segundo trimestre da gestação e no pós parto e 85% no terceiro trimestre. O significado clínico desses achados é desconhecido, já que nos estudos de farmacocinética não há representatividade suficiente de gestantes com suspeita ou documentação de infecção por vírus resistentes para permitir análise de correlação de C_{min} e AUC com resposta virológica ao tratamento. A ausência de transmissão vertical do HIV nestes estudos e o aumento de fração livre do LPV observado durante a gravidez (Patterson et al, 2011; Aweeka et al, 2010), eventualmente compensando a menor concentração de LPV total, são indicativos de que esses achados não são de grande relevância para a eficácia do esquema profilático com dose padrão de LPV/r. Outro fator a ser considerado na escolha da dose de LPV/r a ser usada na gestação é a adesão ao tratamento, que pode ser menor em regimes com maior número de comprimidos (Atkinson & Petrozzino, 2009). Pode-se porém, numa conduta mais agressiva, considerar que a dose aumentada resulta em exposição mais adequada ao LPV que a dose padrão em pacientes nas quais haja suspeita ou confirmação de infecção por cepas de HIV com mutações de resistência aos inibidores de protease, até que mais estudos sobre o assunto estejam disponíveis.

Em nosso estudo também observamos que a diminuição de dose aumentada para dose padrão logo após o parto resulta em concentrações mínimas ainda significativamente maiores nas mulheres que usaram dose aumentada em relação as que usaram dose padrão (6,08 e 9,18 mcg/mL, respectivamente – $p = 0,00508$) seis semanas após o parto, demonstrando que nos casos em que se optar por dose aumentada o retorno a dose padrão logo após o parto é eficaz para manter exposição adequada ao LPV durante o puerpério.

Em nosso estudo os parâmetros farmacocinéticos do ritonavir foram significativamente diferentes nas pacientes que usaram dose aumentada de LPV/r que naquelas que usaram dose padrão em todos os momentos avaliados, da mesma forma que os parâmetros do LPV. A dose aumentada conferiu exposição ao RTV similar durante a gravidez e após o parto, enquanto que a dose padrão resultou em exposição significativamente menor em qualquer momento da gravidez em relação ao pós parto. Os valores de concentrações mínima que encontramos na população com adesão ao tratamento nos segundo e terceiro trimestres da gravidez e no pós parto foram respectivamente 0,09, 0,10 e 0,19 ng/mL no grupo que recebeu dose padrão e 0,20, 0,19 e 0,24 ng/mL no grupo que recebeu dose aumentada de LPV/r. Esses valores são bastante semelhantes aos encontrados nos dois trabalhos realizados na Tailândia, que mostraram Cmin do RTV no terceiro trimestre de 0,08 (Cressey et al, 2010) e de 0,05, 0,08 e 0,16 nos segundo e terceiro trimestres da gestação e no pós-parto, respectivamente (Raumatarsing et al, 2011) e no estudo do Reino Unido (Else et al, 2012), que encontrou valores de 0,12, 0,10 e 0,24 nos mesmos momentos de análise. As concentrações mínimas de RTV observadas no estudo em que a dose de LPV/r foi aumentada no terceiro trimestre da gravidez (Best et al, 2010) foram de 0,13, 0,14 e 0,21 ng/mL nos momentos analisados. No nosso e nos demais estudos a Cmin de RTV alcançada na gravidez com a dose padrão de LPV/r estava pouco abaixo do valor observado em adultos não-grávidas, de 0,12 ng/mL (Kaletra, 2011; Murphy et al, 2011). A AUC do RTV nas mulheres do nosso estudo que receberam dose padrão de LPV/r foi de 4,73, 4,84 e 8,51 h/ng/mL nos três momentos avaliados e, assim como a observada nos estudos dos outros grupos de pesquisa, foi semelhante a

média observada em adultos não grávidas (3,8 h/ng/mL) (Kaletra, 2011). Esses resultados demonstram que a exposição ao RTV observada durante a gravidez com uso de dose padrão de LPV/r é semelhante ao de controles não-grávidas e provavelmente não é um dos fatores responsáveis pela menor exposição ao LPV nessa situação.

A eficácia da dose padrão de LPV/r, medida pela porcentagem de voluntárias com carga viral do HIV indetectável após 12 semanas de uso do esquema ARV, foi semelhante em nosso estudo a observada no grupo que recebeu dose aumentada, com todas as mulheres com adesão ao tratamento atingindo valores menores que 50 cópias/mL nesse período nos dois grupos de tratamento. Esse resultado é o mesmo observado em outros estudos de farmacocinética do LPV em grávidas que estudaram essa variável, em que a proporção de mulheres com carga viral indetectável no terceiro trimestre da gravidez foi de 89% (Else et al, 2012), 95% (Raumatarsing et al, 2011), 96% (Khuong-Josses et al, 2007) e 100% (Cressey et al, 2010). No estudo de Best e colaboradores (Best et al, 2010), que usou dose aumentada de LPV/r no terceiro trimestre da gravidez, a porcentagem de mulheres com carga viral indetectável nessa fase da gravidez foi de 86%. Nas pacientes com carga viral detectável observadas nesses estudos os valores encontrados foram abaixo de 400 cópias/mL. Esses resultados mostram que o risco de seleção de vírus resistentes, uma ameaça a opções terapêuticas futuras para as mães, é bastante baixo com o uso de dose padrão de LPV/r na gravidez, ainda que a exposição ao IP seja menor.

Em relação a eficácia da dose padrão na prevenção da transmissão vertical do HIV observamos em nosso estudo, em concordância com os demais que mostraram o resultado desse parâmetro nos seus artigos (Else et al, 2012; Raumatarsing et al, 2011; Patterson et al, 2011; Lambert et al, 2011), que nenhuma criança adquiriu a infecção dentre as disponíveis para avaliação.

Em nosso estudo a concentração de LPV nas mulheres que receberam dose padrão de LPV/r em sangue materno foi de 3,47 mcg/mL e em sangue de cordão 0,73 mcg/mL (amostras colhidas em média 8,6 horas após a última

dose do IP), enquanto que no grupo que recebeu dose aumentada esses valores foram de 4,00 e 0,2 mcg/mL (amostras colhidas 7,6 horas após a última dose). As concentrações de RTV foram de 0,19 e 0,15ng/mL em sangue materno, respectivamente nos grupos de dose padrão e dose aumentada e de 0,02 e 0,03 ng/mL em sangue de cordão. Em trabalho que avaliou esses parâmetros em seis pares mãe-criança cujas mães haviam recebido dose padrão de LPV/r observou-se concentrações maiores que as nossas de LPV, 4,49 mcg/mL em sangue materno e 0,6 mcg/mL em sangue de cordão e concentrações semelhantes de RTV, 320 e 30,7 ng/mL, respectivamente, porém o tempo médio entre a tomada da última dose e a coleta das amostras foi menor, de apenas 3,7 horas (Else et al, 2012). Em análise de 26 casos em que as mulheres usaram dose aumentada de LPV/r formulado em comprimidos no terceiro trimestre da gravidez (Best et al, 2010) encontrou-se concentrações de lopinavir em sangue materno de 5,2 mcg/mL e em sangue de cordão de 1 mcg/mL. Esses dados sugerem que doses aumentadas de LPV/r não aumentam significativamente a quantidade de medicamento no sangue do feto e do recém-nascido, não oferecendo riscos adicionais de toxicidade mas tampouco conferindo efeito adicional na prevenção da transmissão vertical do HIV.

A relação entre as concentrações de LPV em sangue de cordão e sangue materno (C:M) em nosso estudo foi de 0,20 e 0,18 nos dois grupos de estudo e C:M para RTV foi de 0,10 e 0,25 nos mesmos grupos, diferença não estatisticamente significativa para os dois fármacos. Valores semelhantes foram encontrados pelos outros autores, de 0,17 (Else et al) e 0,20 (Best et al, 2010), indicando que doses maiores de LPV/r não resultam em maior taxa de passagem transplacentária de LPV e de RTV.

7. CONCLUSÕES

- A. A dose padrão de LPV/r confere exposição adequada ao LPV durante os segundo e terceiro trimestres da gravidez nas mulheres com adesão ao tratamento, apesar de a C_{min} e a AUC estarem significativamente diminuídos em relação à mesma população no pós-parto e aos adultos não-grávidas.

- B. A dose padrão de LPV/r resulta em concentrações mínimas de LPV abaixo do nível terapêutico para vírus com mutações de resistência aos IP em 37,5% das mulheres no segundo trimestre e em 50% delas no terceiro trimestre da gravidez. Apesar de o significado clínico desse achado não estar estabelecido pode-se considerar o uso de dose aumentada durante toda a gravidez em casos de suspeita ou diagnóstico de infecção por vírus com essas características.

- C. Adesão insuficiente ao tratamento é o principal fator relacionado a exposição menor que a esperada ao LPV e portanto procedimentos que visem melhorar e manter o uso adequado dos ARV devem ser implementados na atendimento de rotina de gestantes infectadas pelo HIV.

8. RECOMENDAÇÕES

- Usar dose padrão de LPV/r durante a gravidez, tanto para profilaxia da transmissão vertical quanto para tratamento da mulher, em pacientes sem evidências de infecção por HIV com mutações que conferem resistência aos ARV da classe dos IP;
- Considerar o uso de dose aumentada de LPV/r (três comprimidos de 12 em 12 horas) durante toda a gravidez em mulheres infectadas por HIV resistente aos IP;
- Incorporar procedimentos que visem manter a adesão ao uso dos ARV no acompanhamento pré-natal de mulheres HIV-positivas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acosta EP, Bardeguéz A, Zorrilla CD, Van Dyke R, Hughes MD, Huang S, Pompeo L, Stek AM, Pitt J, Watts DH, Smith E, Jimenez E, Mofenson L. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 430–436

Anderson J. A guide to the Clinical Care of Women with HIV. HRSA/DHHS, 2001.

Disponível em:

http://www.reproline.jhu.edu/video/hiv/tutorials/English/tutorials/HIV_RH/references/docs/hiv_repro_guide.pdf (consultado em 20 de fevereiro de 2012)

Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV. Sex differences in zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17(15):2159-2168

Anthony M, Berg MJ. Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics, Part I. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11(7):601-615

Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. Disponível em: www.APRegistry.com (consultado em 20 de fevereiro de 2012)

Arab-Alameddine M, Di Iulio J, Buclin T, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, Fayet A, Décosterd LA, Eap CB, Biollaz J, Telenti A, Csajka C; Swiss HIV Cohort Study. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of efavirenz in HIV-1-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(5):485-494

Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient Care STDS*. 2009;23(11):903-914

- Autar RS, Boffito M, Hassink E, Wit FW, Ananworanich J, Siangphoe U, Pozniak A, Cooper DA, Phanuphak P, Lange JM, Ruxrungtham K, Burger DM. Interindividual variability of once-daily ritonavir boosted saquinavir pharmacokinetics in Thai and UK patients. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):908-913
- Azria E, Moutafoff C, Schmitz T, Le Meaux JP, Krivine A, Pannier E, Firtion G, Compagnucci A, Finkielsztejn L, Taulera O, Tsatsaris V, Cabrol D, Launay O. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir Ther* 2009;14(3):423-432
- Aweeka F, Lizak P, Frenkel L, Au S, Watts H, McNamara J, Stevens L, Hitti J. Steady State Nevirapine Pharmacokinetics during Second and Third Trimester Pregnancy and Postpartum: PACTG 1022. In: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 2004
- Aweeka FT, Stek A, Best BM, Hu C, Holland D, Hermes A, Burchett SK, Read J, Mirochnick M, Capparelli EV; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group (IMPAACT) P1026s Protocol Team. Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2010;11(4):232-238
- Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, Dalzero S, Tibaldi C, Ferrazzi E, Anzidei G, Fison M, Alberico S, Martinelli P, Placido G, Guaraldi G, Pinnetti C, Floridia M; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Antiretroviral treatment in pregnancy: a six-year perspective on recent trends in prescription patterns, viral load suppression, and pregnancy outcomes. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23(7):513-520
- Baroncelli S, Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Galluzzo CM, Cusato M, Amici R, Pinnetti C, Sabbatini F, Molinari A, Tamburrini E, Regazzi M. Trough concentrations of lopinavir, nelfinavir and nevirapine with standard dosing in human immunodeficiency virus-infected pregnant women receiving 3-drug combination regimens. *The Drug Monitor* 2008; 30(5):604-610

- Bertz R, Lam W, Hsu A, et. al. Effects of gender, race, age and weight on the pharmacokinetics of lopinavir after single dose Kaletra in healthy adult subjects. Program and Abstracts of the 2nd International Workshop on the Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 2-4; Noordwijk, the Netherlands. Abstract 3.11, 2001
- Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV, Stek A, Burchett SK, Holland DT, Read JS, Smith E, Hu C, Spector SA, Connor JD. Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *AIDS* 2006; 20:553–560.
- Best BM, Stek AM, Mirochnik M, Hu C, Li H, Burchett SK, Rossi SS, Smith E, Read JS, Capparelli EV. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54(4):381-388
- Boffito M, Else L, Back D, Taylor J, Khoo S, Sousa M, Pozniak A, Gazzard B, Moyle G. Pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir once daily and lopinavir/ritonavir twice and once daily over 72 h following drug cessation. *Antivir Ther* 2008;13(7):901-907
- Bolaffi, G. Dictionary of Race, Ethnicity and Culture (London: Sage, 2003; ISBN 0-7619-6900-4), s.v. "Race", p.244. Disponível em:
http://books.google.com.br/books?id=ZgaNjbesx-gC&pg=PA244&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false (consultado em 8 de agosto de 2012)
- Bouillon-Pichault M, Jullien V, Azria E, Pannier E, Firtion G, Krivine A, Compagnucci A, Taulera O, Finkielsztejn L, Chhun S, Pons G, Launay O, Treluyer JM. Population analysis of the pregnancy-related modifications in lopinavir pharmacokinetics and their possible consequences for dose adjustment. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(6):1223-1232
- Brasil. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico IDS – DST, ano VIII, número 1, 2011

Brasil. Ministério da Saúde. Bol Epidemiol AIDS Ano VII N°1; 27 a 52 semanas epidemiológicas – julho a dezembro de 2009, 1 a 26 semanas epidemiológicas – janeiro a junho de 2010

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Guia de Tratamento: Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes. Série Manuais número 46, Brasília, 2010

Bryson Y, Stek A, Mirochnick M, Connor J, Huang S, Hughes M, Mofenson L, Culane M, Snidow J, Gersten M. PACTG 353 A Phase I Study of Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Combination Nelfinavir (NFV), ZDV, and 3TC in HIV-Infected Pregnant Women and Their Infants. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, 2000

Bryson Y, Stek A, Mirochnick M, Mofenson L, Connor J, Watts H, Huang S, Hughes M, Cunningham B, Asfaw Y, Smith E. Pharmacokinetics, Antiviral Activity, and Safety of Nelfinavir (NFV) with ZDV/3TC in Pregnant HIV-Infected Women and Their Infants: PACTG 353 Cohort 2. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, 2002

Bryson YJ. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. AIDS 1996;10 Suppl 3:S33–S42

Burger D, Eggink A, Van der Ende I, Hawkins D, Vogel M, Fatkenheuer G, Molto J, Richter C, Koopmans P, Schutz M The Pharmacokinetics of Saquinavir in New Tablet Formulation + Ritonavir (1000/100 mg Twice Daily) in HIV-1-infected Pregnant Women. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, CA, 2007

Burger D, Siebers M, Hugen PW, Aarnoutse RE, Hekster YA, Koopmans PP. Pharmacokinetic variability caused by gender: do women have higher indinavir exposure than men? J AIDS 2002; 29(1):101-102

Burger DM, la Porte CJL, van der Ende, et al. Gender related differences in efavirenz pharmacokinetics. Program and Abstracts of the 4th International Workshop on

Clinical Pharmacology of HIV Therapy, March 27-29, Cannes, France. Abstract 3.6, 2003

Burger DM, Muller RJ, van de Leur MR et al. Lopinavir plasma levels are significantly higher in females. Program and Abstracts of the 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 11-13, 2002; Washington D.C. Abstract 6.5, 2002

Buxton ILO. Farmacocinética e farmacodinâmica. In: Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica, 11a edição, Mc-Graw-Hill Ineramericana do Brasil Ltda, Rio de Janeiro-RJ, 2007. Págs 1-20

Cabrera SE, Santos D, Valverde MP, Domínguez-Gil A, González F, Luna G, García MJ. Influence of the cytochrome P450 2B6 genotype on population pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(7):2791-2798

Caswell RJ, Phillips D, Chavonda M, Khoo SH, Taylor GP, Ghanem M, Poulton M, Welch J, Gibbons S, Jackson V, Lambert JS. Utility of therapeutic drug monitoring in the management of HIV-infected pregnant women in receipt of lopinavir. *Int J STD AIDS* 2011;22(1):11-14

CDC (Centers for Disease Control and Prevention), US Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR* 2: 1-30, 1998

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission Thailand, 1996–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998a; 47:151–154

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Recommendations for use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV infected women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal Transmission in the United States. 2004

- Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, Bequet L, Amani-Bosse C, Menan H, Leroy V, Rouzioux C, Dabis F. Impact of nevirapine (NVP) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose NVP to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(3):896-901
- Chersich, M. F., Urban, M. F., Venter, F. W., Wessels T, Krause A, Gray GE, Luchters S, Viljoen DL.. Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential. *AIDS Res Ther* 2006; 3:11-16
- Coll Hernandez M, Boucher CA, Fortuny C, de Tejada BM, Canet Y, Caragol I, Tijnagel J, Bertran JM, Espanol T.. Vertical HIV-1 transmission correlated with a high maternal viral load at delivery. *JAIDS* 1997; 14:26-30
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL Reduction of maternal-infant transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331(18): 1173-1180
- Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, Vandeloise E, Eley T, Child M, Bertz R, Hu W, Wirtz V, McGrath D. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med* 2011; 12(9):570-579
- Correa A, Cragan J, Kucik J. Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program 40th Anniversary Edition Surveillance Report: Reporting Birth Defects Surveillance Data 1968- 2003. *Birth Defects Research (Part A)* 2007;79:65-93
- Cressey TR, Jourdain G, Rawangban B, Varadisai S, Kongpanichkul R, Sabsanong P, Yuthavisuthi P, Chirayus S, Ngo-Giang-Huong N, Voramongkol N, Pattarakulwanich S, Lallemand M; PHPT-5 Team. Pharmacokinetics and virologic response of zidovudine/ lopinavir/ ritonavir initiated during the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2010;24(14):2193-200

- Cressey TR, Stek A, Capparelli E, Bowonwatanuwong C, Prommas S, Sirivatanapa P, Yuthavisuthi P, Neungton C, Huo Y, Smith E, Best BM, Mirochnick M; IMPAACT P1026s Team. Efavirenz pharmacokinetics during the third trimester of pregnancy and postpartum. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59(3):245-252
- Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, Leroy V, Simonon A, Cartoux M, Combe P, Ouangré A, Ramon R, Ky-Zerbo O, Montcho C, Salamon R, Rouzioux C, Van de Perre P, Mandelbrot L. 6-Month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV-1 in breastfed children in Cote d' Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet* 1999; 353:786-792.
- Datta P, Embree JE, Kreiss JK, Ndinya-Achola JO, Braddick M, Temmerman M, Nagelkerke NJ, Maitha G, Holmes KK, Piot P. Mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1: Report from the Nairobi Study. *J Infect Dis* 1994; 170: 1134-1140.
- de Paoli MM, Mkwanazi NB, Richter LM, Rollins N. Early cessation of breastfeeding to prevent postnatal transmission of HIV: a recommendation in need of guidance. *Acta Paediatr* 2008; 97(12):1663-1668
- de Ruiter A, Mercey D, Anderson J, Chakraborty R, Clayden P, Foster G, Gilling-Smith C, Hawkins D, Low-Beer N, Lyall H, O'Shea S, Penn Z, Short J, Smith R, Sonecha S, Tookey P, Wood C, Taylor G. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. *HIV Med* 2008;9(7):452-502
- de Vries-Sluijs TE, Dieleman JP, Arts D, Huitema AD, Beijnen JH, Schutten M, van der Ende ME. Low nevirapine plasma concentrations predict virological failure in an unselected HIV-1-infected population. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 599-605
- Di Giambenedetto S, De Luca A, Villani P, Bacarelli A, Ragazzoni E, Regazzi M, Cauda R, Navarra P. Atazanavir and lopinavir with ritonavir alone or in combination:

analysis of pharmacokinetic interaction and predictors of drug exposure. *HIV Med.* 2008; 9(4):239-245

Dickinson L, Khoo S, Back D. Differences in the pharmacokinetics of protease inhibitors between healthy volunteers and HIV-infected persons. *Curr Opin HIV & AIDS* 2008; 3(3):296-305

Dominguez S, Ghosn J, Peytavin G, Guiguet M, Tubiana R, Valantin MA, Murphy R, Bricaire F, Benhamou Y, Katlama C. Impact of hepatitis C and liver fibrosis on antiretroviral plasma drug concentrations in HIV-HCV co-infected patients: the HEPADOSE study. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(11):2445-2449

Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340:582-588

Ellis GM, Huang S, Hitti J, Frenkel LM; P1022 Study Team. Selection of HIV resistance associated with antiretroviral therapy initiated due to pregnancy and suspended postpartum. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58(3):241-247

Else LJ, Douglas M, Dickinson L, Back DJ, Khoo SH, Taylor GP. Improved oral bioavailability of lopinavir in melt-extruded tablet formulation reduces impact of third trimester on lopinavir plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(2):816-824

Eshelman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, Musoke P, Fleming T, Glenn Fowler M, Mofenson LM, Mmiro F, Jackson JB. Selection of fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001; 15:1951-1957

Estrela RC, Ribeiro FS, Barroso PF, Tuyama M, Gregório SP, Dias-Neto E, Struchiner CJ, Suarez-Kurtz G. ABCB1 polymorphisms and the concentrations of lopinavir and ritonavir in blood, semen and saliva of HIV-infected men under antiretroviral therapy. *Pharmacogenomics* 2009;10(2):311-318

Estrela RC, Ribeiro FS, Seixas BV, Suarez-Kurtz G. Determination of lopinavir and ritonavir in blood plasma, seminal plasma, saliva and plasma ultra-filtrate by

liquid chromatography/tandem mass spectrometry detection. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008;22(5):657-664

Estrela RC, Santoro AB, Barroso PF, Tuyama M, Suarez-Kurtz G. CYP3A5 genotype has no impact on plasma trough concentrations of lopinavir and ritonavir in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(2):205-207

European Medicines Agency. Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling. 2008 July 24. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003307 (Consultado em 19 de fevereiro de 2012).

European AIDS Clinical Society Guidelines. clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. 2011. Disponível em <http://www.isigrp.com/isia/updf.jsp?c=115787&y=2011&f=03-08gild.pdf&s=5KXDG4ztdOJEXLyCnSy2BA> (Consultado em 19 de fevereiro de 2012).

Fang A, Valluri SR, O'Sullivan MJ, Maupin R, Jones T, Delke I, Clax P. Safety and pharmacokinetics of nelfinavir during the second and third trimesters of pregnancy and postpartum. *HIV Clin Trials*. 2012;13(1):46-59

Fawzi W, Msamanga G, Renjifo B, Spiegelman D, Urassa E, Hashemi L, Antelman G, Essex M, Hunter D. Predictors of intrauterine and intrapartum transmission of HIV-1 among Tanzanian women. *AIDS* 2001; 15(9):1157–1165

Fletcher CV, Acosta EP, Strykowski JM. Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Adolesc Health* 1994; 15(8):619-621

Fletcher CV, Jiang H, Brundage RC, Acosta EP, Haubrich R, Katzenstein D, Gulick RM.. Sex-based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS Clinical Trials Group 359. *J Infect Dis* 2004; 189(7):1176-1184

Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, Vella S. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacol Res* 2008;58(3-4):173-182

- Fogler J, Weber S, Mahoney MR, Goldschmidt RH. Clinicians' knowledge of 2007 Food and Drug Administration recommendation to discontinue nelfinavir use during pregnancy. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2009;8(4):249-252
- Foster C, Lyall H, Olmscheid B, Pearce G, Zhang S, Gibb DM. Tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: is it time to move on from zidovudine? *HIV Med* 2009;10(7):397-406
- Foster, C. J. e Lyall, E. G. HIV in pregnancy: evolution of clinical practice in the UK. *Int J STD AIDS* 2006; 17(10):660-667
- Fowler MG, Lampe MA, Jamieson DJ, Kourtis AP, Rogers MF. Reducing the risk of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission: past successes, current progress and challenges, and future directions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(3 Suppl):S3-S9
- Freire AC, Basit AW, Choudhary R, Piong CW, Merchant HA. Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm* 2011;415(1-2):15-28
- Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Matos MJ, Madureira AJ, Marques R, Martinez E, Sarmiento A, Medina JL. Prevalence of obesity and its relationship to clinical lipodystrophy in HIV-infected adults on anti-retroviral therapy. *J Endocrinol Invest*. 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]
- Furco A, Gosrani B, Nicholas S, Williams A, Braithwaite W, Pozniak A, Taylor G, Asboe D, Lyall H, Shaw A, Kapembwa M. Successful use of darunavir, etravirine, enfuvirtide and tenofovir/emtricitabine in pregnant woman with multiclass HIV resistance. *AIDS* 2009;23(3):434-435
- Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moye J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF. RNA and transmission: maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study (WITS). *N Engl J Med* 1999; 341:394-402

- Ghobadi C, Johnson TN, Aarabi M, Almond LM, Allabi AC, Rowland-Yeo K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A. Application of a systems approach to the bottom-up assessment of pharmacokinetics in obese patients: expected variations in clearance. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(12):809-822
- Giaquinto C, Rampon O, De Rossi A. Antiretroviral therapy for prevention of mother-to-child HIV transmission: focus on single-dose nevirapine. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 611–627
- Gingelmaier A, Kurowski M, Kästner R, Eberle J, Mylonas I, Belohradsky BH, Friese K, Grubert TA. Placental transfer and pharmacokinetics of lopinavir and other protease inhibitors in combination with nevirapine at delivery. *AIDS* 2006; 20: 1737–1743
- Gleiter CH, Gundert-Remy U. Gender differences in pharmacokinetics: *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996; 21(2):123-128
- Gray GE, Urban M, Chersich MF, Bolton C, van Niekerk R, Violari A, Stevens W, McIntyre JA; for the PEP Study Group. A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS* 2005; 19(12):1289–1297
- Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, Sherman J, Bakaki P, Ducar C, Deseyve M, Emel L, Mirochnick M, Fowler MG, Mofenson L, Miotti P, Dransfield K, Bray D, Mmiro F, Jackson JB. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIV-1NET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354:795-802
- Gulati A, Boudinot FD, Gerk PM. Binding of lopinavir to human alpha1-acid glycoprotein and serum albumin. *Drug Metab Dispos* 2009;37(8):1572-1575
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(2):71-87

- Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50(2):222-239
- Hawkins DA, Khan W, Moyle GJ, Penn Z, Lyall H, Back D, Hill A. Pharmacokinetics (PK), safety, tolerability and efficacy of saquinavir hard-gel capsules/ritonavir (SQV/r) plus 2 nucleosides in HIV-1-infected pregnant women. XV International AIDS Conference, Bangkok, 2004.
- Hayashi S, Beckerman K, Homma M, Kosel BW, Aweeka FT. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *AIDS* 2000; 14: 1061–1062
- Health Canada. Drugs and Health Products. Policy Issue from the Drugs Directorate: Inclusion of Women in Clinical Trials During Drug Development. (May 27, 1997) Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/women_femmes_pol-eng.php (consultado em 12 de fevereiro de 2012)
- Hill A, van der Lugt J, Sawyer W, Boffito M. How much ritonavir is needed to boost protease inhibitors? Systematic review of 17 dose-ranging pharmacokinetic trials. *AIDS* 2009; 23(17):2237-2245
- Hirt D, Mentré F, Tran A, Rey E, Auleley S, Salmon D, Duval X, Tréluyer JM; COPHAR2- ANRS Study Group. Effect of CYP2C19 polymorphism on nelfinavir to M8 biotransformation in HIV patients. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(4):548-657
- Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, Provisor A, Thorpe EM, Paul ME, Foca M, Gandia J, Huang S, Wei LJ, Stevens LM, Watts DH, McNamara J. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 772–776
- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001; 183:539–545

Ivanovic J, Nicastrì E, Anceschi MM, Ascenzi P, Signore F, Pisani G, Vallone C, Mattia E, Notari S, Tempestilli M, Pucillo LP, Narciso P; Pregnancy And Newborn Clinical Outcome Group in HIV Infection (PANCOH). Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIV-infected pregnant women. *Curr HIV Res* 2009;7(6):620-625

Izurieta P, Kakuda TN, Feys C, Witek J. Safety and pharmacokinetics of etravirine in pregnant HIV-1-infected women. *HIV Med* 2011;12(4):257-258

Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N, Djedje M, Farquhar C. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(4):371-376

Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, Bitnun A, Brophy J, Samson L, Antoniou T, Loutfy MR. Use of newer antiretroviral agents, darunavir and etravirine with or without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. *Antivir Ther* 2010; 15(4):677-680

João EC, Cruz ML, Menezes JA, Matos HJ, Calvet GA, d'Ippolito MM, Salgado LT, Silva SS, Bazin GR, Braga RC. Vertical transmission of HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2003;17(12):1853-1855

KALETRA[package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories. 2011. Disponível em <http://www.rxabbott.com/pdf/kaletratabpi.pdf> (consultado em 20 de fevereiro de 2012)

Katz IT, Shapiro R, Li D, Govindarajulu U, Thompson B, Watts DH, Hughes MD, Tuomala R. Risk factors for detectable HIV-1 RNA at delivery among women receiving highly active antiretroviral therapy in the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54(1):27-34

- Khuong-Josses MA, Azerad D, Boussaïri A, Ekoukou D. Comparison of lopinavir level between the two formulations (soft-gel capsule and tablet) in HIV-infected pregnant women. *HIV Clin Trials* 2007; (4):254-255
- Khuong-Josses MA, Boussairi A, Herida M, Abbas S, Méchali D. Nelfinavir Plasma Concentrations in 40 Pregnant Women. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, CO, 2006
- Knoppert D. Safety and efficacy of drugs in pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; 18(3):e506-e512
- Kohlrausch FB, de Cássia Estrela R, Barroso PF, Suarez-Kurtz G. The impact of SLCO1B1 polymorphisms on the plasma concentration of lopinavir and ritonavir in HIV-infected men. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(1):95-98
- Kondo W, Carraro EA, Prandel E, Dias JM, Perini J, Macedo RL, Cornelsen TC, Sbalquero R, Sasaki MG. Nevirapine-induced side effects in pregnant women: experience of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(6):544-548
- Koren G. Pharmacokinetics in pregnancy; clinical significance. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; 18(3):e523-e527
- Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, Homma M, Aweeka FT. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2003; 17: 1195–1199
- Kreitchmann R, Fuchs SC, Suffert T, Preussler G. Perinatal HIV-1 transmission among low income women participants in the HIV/AIDS Control Program in Southern Brazil: a cohort study. *BJOG* 2004; 111(6):579-584
- Kreitchmann R, Harris DR, Kakehasi F, Haberer JE, Cahn P, Losso M, Teles E, Pilotto JH, Hofer CB, Read For The Nisdi Lilac Study Team JS. Antiretroviral adherence during pregnancy and postpartum in latin america. *AIDS Patient Care STDS* 2012; 26(8):486-495

- La Porte C, Burger D, Gyssens I, et al. Gender differences in nevirapine pharmacokinetics, fact or fiction? Program and Abstracts of the 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. March 27-29,; Cannes, France. Abstract 3.2, 2003
- La Porte CJL, Buck DI, Blaschke T. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. *Rev Antiviral Ther* 2006; 3:4-14
- Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, Phoolcharoen W, Essex M, McIntosh K, Vithayasai V. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV-1 Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343:982-991
- Lambert JS, Else LJ, Jackson V, Breiden J, Gibbons S, Dickinson L, Back DJ, Brennan M, Connor EO, Boyle N, Fleming C, Coulter-Smith S, Khoo SH. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. *HIV Med.* 2011;12(3):166-173
- Leroy V, Newell ML, Dabis F, et al. International multicenter pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *Lancet* 1998; 352:597-600
- Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, Chand F, Makhema J, Moffat C, Asmelash A, Ndase P, Arimi P, van Widenfelt E, Mazhani L, Novitsky V, Lagakos S, Essex M. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356: 135–147
- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Rivero A, Camacho A, Marquez-Solero M, Santos J, Garcia-Lazaro M, Viciano P, Rodriguez-Banos J, Ocampo A. Efficacy of low-dose boosted saquinavir once daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in pregnant HIV-1-infected women with a therapeutic drug monitoring strategy. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 171–176

- Lubomirov R, di Iulio J, Fayet A, Colombo S, Martinez R, Marzolini C, Furrer H, Vernazza P, Calmy A, Cavassini M, Ledergerber B, Rentsch K, Descombes P, Buclin T, Decosterd LA, Csajka C, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20(4):217-230
- Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J, Bergin C, Mulcahy FM, McCormick PA. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med* 2006;7(4):255-260
- Lyons F, Lechelt M, De Ruyter A. Steady-state lopinavir levels in third trimester of pregnancy. *AIDS* 2007; 21(8):1053-1054
- Manavi K, McDonald A, Al-Sharqui A. Plasma lopinavir trough levels in a group of pregnant women on lopinavir, ritonavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS* 2007;21(5):643-645
- Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Bénifla JL, Delfraissy JF, Blanche S, Mayaux MJ. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998;280(1):55-60
- Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, Meier F, Azria E, Crenn-Hebert C, Treluyer JM, Herinomenzanahary E, Ferreira C, Peytavin G. Atazanavir in pregnancy: impact on neonatal hyperbilirubinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157(1):18-21
- Mariz Cde A, Albuquerque Mde F, Ximenes RA, Melo HR, Bandeira F, Oliveira TG, Carvalho EH, Silva AP, Miranda Filho Dde B. Body mass index in individuals with HIV infection and factors associated with thinness and overweight/obesity. *Cad Saude Publica* 2011; 27(10):1997-2008
- Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekacewicz C, Mandelbrot L, Ciraru-Vigneron N, Allemon MC, Chambrin V, Katlama C, Delfraissy JF, Puel J. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human

immunodeficiency virus type 1. French Perinatal Cohort Studies. SEROGEST Cohort Group. *J Infect Dis* 1997; 175:172-175

Mazhude C, Jones S, Murad S, Taylor C, Easterbrook P. Female sex but not ethnicity is a strong predictor of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced rash. *AIDS* 2002; 16(11):1566-1568

McCabe SM, Ma Q, Slish JC, Catanzaro LM, Sheth N, DiCenzo R, Morse GD. Antiretroviral therapy: pharmacokinetic considerations in patients with renal or hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(3):153-172

McGilveray IJ. Bioequivalence studies of drugs prescribed mainly for women. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18(3):e516-e522

McIlleron H, Martinson N, Denti P, Mashabela F, Hunt J, Shembe S, Hull J, Haas DW, Msandiwa R, Cohn S, Meredith S, Wiesner L, Chaisson R, Dooley KE and the THEPSIDO study team. Efavirenz (EFV) Concentrations in Pregnant Women Taking EFV-Based Antiretroviral Therapy (ART) with and without Rifampin-Containing Tuberculosis (TB) Treatment. XIX International AIDS Conference, July 22-27 2012, Washington-DC, USA

Mirochnick M, Best BM, Stek AM, Capparelli E, Hu C, Burchett SK, Holland DT, Smith E, Gaddipati S, Read JS; PACTG 1026s Study Team. Lopinavir exposure with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49(5):485-491

Mirochnick M, Capparelli E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant woman. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(15): 1071-1087

Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D, Cunningham-Schrader B, Cunningham C, Gelber R, Mofenson L, Culnane M, Connor J, Sullivan JL. Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21(9): 835-838

Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, Pav J, Gwynne M, Siminski S, Sperling RS, Beckerman K, Jimenez E, Yogev R, Spector SA, Sullivan JL. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant

women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J Infect Dis* 1998; 178: 368–374

Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 803–805

Mirochnick M. Antiretroviral pharmacology in pregnant women and their newborns. *Ann NY Acad Sci* 2000; 918: 287-297

Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm R, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, Moye J Jr, Reichelderfer P, Harris DR, Fowler MG, Mathieson BJ, Nemo GJ. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999; 341:385–393

Mofenson LM. Mother-child HIV-1 transmission: Timing and determinants. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24 (4):759-784

Mofenson LM. Mother-child HIV-1 transmission. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:750–784

Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J, Nikodem C, Hall D, Gigliotti M, Robinson P, Boshoff L, Sullivan JL; South African Intrapartum Nevirapine Trial (SAINT) Investigators. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 2003; 187:725-735

Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J, Nikodem C, Hall D, Gigliotti M, Robinson P, Boshoff L, Sullivan JL; South African Intrapartum Nevirapine Trial (SAINT) Investigators. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 2003; 187:725–735

- Moodley J, Moodley D, Pillay K, Coovadia H, Saba J, van Leeuwen R, Goodwin C, Harrigan PR, Moore KH, Stone C, Plumb R, Johnson MA. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998; 178: 1327–1333
- Moyle G, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med* 2001; 2:105-111
- Mukonzo JK, Nanzigu S, Rekić D, Waako P, Röshammar D, Ashton M, Ogwal-Okeng J, Gustafsson LL, Aklillu E. HIV/AIDS patients display lower relative bioavailability of efavirenz than healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(8):531-540
- Müller L, Singer T. EMS in Viracept -- the course of events in 2007 and 2008 from the non-clinical safety point of view. *Toxicol Lett* 2009;190(3):243-247
- Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron J, Gullick R, King M, White AC Jr, Benson C, Thompson M, Kessler HA, Hammer S, Bertz R, Hsu A, Japour A, Sun E. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-weeks results. *AIDS* 2001; 15:F1-F9
- Musoke P, Guay LA, Bagenda D, Mirochnick M, Nakabiito C, Fleming T, Elliott T, Horton S, Dransfield K, Pav JW, Murarka A, Allen M, Fowler MG, Mofenson L, Hom D, Mmiro F, Jackson JB. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999; 13: 479–486.
- Mussi-Pinhata MM, Kato CM, Duarte G, Paschoini MC, Bettiol H, Quintana SM. Factors associated with vertical HIV transmission during two different time periods: the impact of zidovudine use on clinical practice at a Brazilian reference centre. *Int J STD AIDS* 2003; 14(12):818–825
- Nachega JB, Marconi VC, van Zyl GU, Gardner EM, Preiser W, Hong SY, Mills EJ, Gross R. HIV treatment adherence, drug resistance, virologic failure: evolving concepts. *Infect Disord Drug Targets* 2011; 11(2):167-174

National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC). NSHPC update, January, 2012. Disponível em <http://www.nshpc.ucl.ac.uk/> (consultado em 30 de março de 2012)

Navér L, Albert J, Belfrage E, Flamholc L, Gisslén M, Gyllensten K, Josephson F, Karlström O, Lindgren S, Pettersson K, Svedhem V, Sönnnerborg A, Westling K, Yilmaz A, Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish recommendations 2010. *Scand J Infect Dis* 2011;43(6-7):411-423

Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Mwatha A, Ndinya-Achola J, Bwayo J, Onyango FE, Kreiss J. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283:1167-1174

Nellen JF, Schillevoort I, Wit FW, Bergshoeff AS, Godfried MH, Boer K, Lange JM, Burger DM, Prins JM. Nelfinavir plasma concentrations are low during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 736-740

Newell ML. Vertical transmission of HIV-1 infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(1):1-2

Nicastri E, Leone S, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, Geraci A, Vella S, Narciso P, Corpolongo A, Andreoni M. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2007; ;60(4):724-732

Nielsen K, João Filho EC, Grinsztejn B, Pilotto JH, Dicover R, Bryson YJ. Effect of Antiretroviral treatment on the reduction of perinatal HIV transmission in Brazil. XII World Aids Conference, Geneva, Switzerland, 1998 (abstract 23607)

Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, Gray G, Theron G, Santos B, Fonseca R, Kreitchmann R, Pinto J, Mussi-Pinhata MM, Ceriotto M, Machado D, Bethel J, Morgado MG, Dickover R, Camarca M, Mirochnick M, Siberry G, Grinsztejn B, Moreira RI, Bastos FI, Xu J, Moye J, Mofenson LM; NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol Team. Three

postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*.2012; 366(25):2368-2379

Ofotokun I, Chuck SK, Hitti JE. Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gend Med* 2007; 4(2):106-119

Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women or Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Sep. 14, 2011; pp 1-207. Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>. Acessado em 20/02/2012

Paredes R, Cheng I, Kuritzkes DR, Tuomala RE; Women and Infants Transmission Study (WITS) Group. Postpartum antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected women receiving pregnancy-limited antiretroviral therapy. *AIDS*.2010; 24(1):45-53

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):21-30

Patterson KB, Diamond JB, Prince HA, Jenkins A, Scarcisz K, Wang R, Malone S, Hudgens MG, Kashuba ADM. Pharmacokinetics of the lopinavir/ritonavir tablet in HIV-infected pregnant women: a longitudinal investigation of protein bound and unbound drug exposure with empiric dosage adjustment. 18th CROI, Boston-MA, EUA, 2011. Paper #645.

Pena SDJ, Bastos-Rodrigues L, Pimenta JR, Bydlowski SP. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(10) 870-876

Peixoto MF, Pilotto JH, Stoszek SK, Kreitchmann R, Mussi-Pinhata MM, Melo VH, João EC, Ceriotto M, Souza Rda S, Read J. Lopinavir/ritonavir dosing during pregnancy in Brazil and maternal/infant laboratory abnormalities. *Braz J Infect Dis* 2011;15(3):253-261

Petra Study Team. Efficacy of three short course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to

child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1178-1186

Peytavin G, Pierre-François S, Cassard B, de Truchis P, Winter C, Visseaux B, Damond F, Tubiana R, Mandelbrot L, Matheron S. Reduced Lopinavir Exposure during Pregnancy: A Case Control Study. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, CA, 2007. Abstract 579

Phadke MA, Bulakh PM, Kshirsagar NA. Nevirapine to prevent HIV transmission via breastfeeding. *Lancet* 2008;372(9635):287-291

Poirier J, Zouai O, Meynard J, et al. Lack of effect of gender, age, weight and body mass index on trough lopinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. Program and Abstracts of the 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. March 27-29; Cannes, France. Abstract 49, 2003

Rakhmanina NY, Neely MN, Van Schaik RH, Gordish-Dressman HA, Williams KD, Soldin SJ, van den Anker JN. CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B1 polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children. *Ther Drug Monit* 2011;33(4):417-424

Ramautarsing RA, van der Lugt J, Gorowara M, Kerr SJ, Burger D, Ruxrungtham K, Phanuphak P, Chaithongwongwatthana S, Avihingsanon A, Phanuphak N. Thai HIV-1-infected women do not require a dose increase of lopinavir/ritonavir during the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2011;25(10):1299-1303

Read J, Best B, Stek A, Hu C, Capparelli E, Holland D, Burchett S, Smith E, Sheeran B, Mirochnick M. Nelfinavir Pharmacokinetics (625-mg Tablets) during the Third Trimester of Pregnancy and Post-partum. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, CA, 2007

Read JS, Newell ML. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD005479

- Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, Airoidi M, Frigerio L, Bertuletti P, Ruggeri M, Suter F. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007; 21(18):2409-2415
- Roca B. Pharmacogenomics of antiretrovirals. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2008; 3(2):132-135
- Roustit M, Jlaiel M, Leclercq P, Stanke-Labesque F. Pharmacokinetic and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *BJCP* 2008; 66(2):179-195
- Rubini N, Arabe J, Leal DWC, et al. Main difficulties in the reduction of HIV vertical transmission in Rio de Janeiro, Brazil. From Program and Abstracts of the 12th World Aids Conference, Geneva, Switzerland, June-July 1998. Abstract 23311.
- Sarner, L. & Fakoya, A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002; 78(1):58-59
- Senise JF, Castelo A, Martinez M. Current treatment strategies, complications and considerations for the use of HIV antiretroviral therapy during pregnancy. *Aids Rev* 2011; 13(4):198-213
- Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Roongpisuthipong A, Chinayon P, Karon J, Mastro TD, Simonds RJ. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:773-780
- Shaffer N, Roongpisuthipong A, Siriwasin W, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Young NL, Parekh B, Mock PA, Bhadrakom C, Chinayon P, Kalish ML, Phillips SK, Granade TC, Subbarao S, Weniger BG, Mastro TD. Maternal virus load and perinatal human immunodeficiency virus type 1 subtype E transmission, Thailand. *J Infect Dis* 1999; 179:590-599
- Shah V. P., Midha K. K., Findlay J.W. A., Hill H.M., Hulse J.D., McGilveray I.J., McKay G., Miller K. J., Patnaik R.N., Powell M.L., Tonelli A., Viswanathan C. T. And

Yacobi A. Bioanalytical Method Validation - A Revisit with a Decade of Progress. *Pharmacol Res* 2000; 17(12): 551-1557

Shapiro D, Tuomala R, Pollack H, et al. Mother-to-child HIV transmission risk according to antiretroviral therapy, mode of delivery and viral load in 2895 US women (PACTG 367) [Oral abstract]. 11th CROI, San Francisco-CA, EUA, 2004

Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, Makhema J, Moyo S, Thior I, McIntosh K, van Widenfelt E, Leidner J, Powis K, Asmelash A, Tumbare E, Zwierski S, Sharma U, Handelsman E, Mburu K, Jayeoba O, Moko E, Souda S, Lubega E, Akhtar M, Wester C, Tuomola R, Snowden W, Martinez-Tristani M, Mazhani L, Essex M. Antiretroviral Regimens in Pregnancy and Breast-Feeding in Botswana. *NEJM* 2010; 362(24): 2282-2294

Souza Júnior PR, Szwarcwald CL, Barbosa Júnior A, Carvalho MF, Castilho EA. Infecção pelo HIV durante a gestação: estudo-Sentinela Parturiente, Brasil, 2002 / HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil, 2002. *Rev Saúde Pública* 2004; 38(6):764–772

Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, O'Sullivan MJ, Van Dyke RB, Jimenez E, Rouzioux C, Flynn PM, Sullivan JL. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996; 335:1621–1629

Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, Elgie C, Holland DT, Smith E, Tuomala R, Cotter A, Read JS. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS* 2006; 20:1931-1939

Stöhr W, Back D, Dunn D, Sabin C, Winston A, Gilson R, Pillay D, Hill T, Ainsworth J, Gazzard B, Leen C, Bansi L, Fisher M, Orkin C, Anderson J, Johnson M, Easterbrook P, Gibbons S, Khoo S; UK CHIC Steering Committee. Factors influencing lopinavir and atazanavir plasma concentration. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(1):129-137

Stöhr W, Back D, Dunn D, Sabin C, Winston A, Gilson R, Pillay D, Hill T, Ainsworth J, Pozniak A, Leen C, Bansi L, Fisher M, Orkin C, Anderson J, Johnson M, Easterbrook P, Gibbons S, Khoo S; Liverpool TDM Database; UK CHIC Study. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antivir Ther* 2008;13(5):675-685

Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3):CD008440

Taha TE & Gray RH. Genital tract infections and perinatal transmission of HIV. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; 918:84–98

Tanaka E. Gender related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther.* 1999; 24(5):339-346

Taylor N, Touzeau V, Geit M, Gisinger M, Egle A, Greil R, Rieger A, Zangerle R. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. *Int J STD AIDS.* 2011;22(6):358-360

The European Collaborative Study. Caesarean section and the risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1994; 343:1464-1467

The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999; 13:1377 1385

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

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

The KeshoBora Study Group. Maternal HIV-1 Disease Progression 18-24 Months Post-Delivery According to Antiretroviral Prophylaxis Regimen (Triple-Antiretroviral

Prophylaxis during Pregnancy and Breastfeeding Versus Zidovudine/Single-Dose Nevirapine Prophylaxis): The KeshoBora Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55(3):449-460

Thior I, Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, Wester C, Heymann SJ, et al. Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *JAMA* 2006; 296(7):794–805

Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Res* 2010; 85(1):190-200

Tubiana R, Dominguez S, Perot C, Cornelie C, Marcelin A, Pauchard M, Ouagari Z, Ghosn J, Peytavin G, De Montgolfier I, Agher R, Calvez V, Bricaire F, Dommergues M, Katlama C. ART with Indinavir with Ritonavir (400 mg/100 mg Twice Daily)-containing Regimen in HIV-1-infected Pregnant Women. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2005

Tubiana R, Mandelbrot L, Delmas S, Le Chenadec J, Rouzioux C, Tréluyer J-M, Chaix M-L⁷, Ekoukou D, Blanche S, Warszawski J and Primeva Study Group. LPV/r Monotherapy during Pregnancy for PMTCT of HIV-1: The PRIMEVA/ANRS 135 Randomized Trial, Pregnancy Outcomes. Paper # 125LB. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2011

Tung M, Boffito M, Taylor S, Short J, Gibbons S, Back D, Khan W, Hawkins D. Pharmacokinetics (PK), safety, tolerability and efficacy of boosted saquinavir 500 mg film coated tablets in a regimen of 1000/100 mg bid plus 2 nucleoside analogues (NRTIs) in HIV+ pregnant women. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006

Urban TJ. Race, ethnicity, ancestry, and pharmacogenetics. *Mt Sinai J Med*. 2010;77(2):133-139

U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Pregnancy – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. (October 2004). Disponible

em:www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/uc m072133.pdf (consultado em 15 de fevereiro de 2012)

U.S. Food and Drug Administration. News & Events. FDA News Release: FDA, Health Organizations to Study Safety of Medications Taken During Pregnancy. New collaborative research program to study effects on mothers and their babies. (December 30, 2009). Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm19594.htm> (Consultado em 19 de fevereiro de 2012)

U.S. Food and Drug Administration. Regulatory Information. Evaluation of Gender Differences in Clinical Investigations - Information Sheet: Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators. (Page last updated October 19, 2010). Disponível em: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126552.htm> (consultado em 15 de fevereiro de 2012)

Unadkat JD, Wara DW, Hughes MD, Mathias AA, Holland DT, Paul ME, Connor J, Huang S, Nguyen BY, Watts DH, Mofenson LM, Smith E, Deutsch P, Kaiser KA, Tuomala RE. Pharmacokinetics and safety of indinavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:783–786

UNAIDS, 2011. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. United States: World Health Organization, 2011

Van der Leur MR, Burger DM, La Porte CJ, et al. A retrospective TDM database analysis of interpatient variability in the pharmacokinetics of Lopinavir in HIV-infected adults. *Ther Drug Monit* 2006; 28 (5):650-653

Van Dyke, R. B., Korber, B. T., Popek, E., Koopmans PP. The Ariel Project: A prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179(2):319-328

- van Heeswijk RP, Khaliq Y, Gallicano KD, Bourbeau M, Seguin I, Phillips EJ, Cameron DW. The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:588–597
- Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA, Vella S, Hall D, Beijnen JH, Hoetelmans RM. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; 15:1089–1095
- Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Cusato M, Tamburrini E, Cavaliere AF, Guaraldi G, Vanzini C, Molinari A, degli Antoni A, Regazzi M. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(3):309-315
- von Hentig N, Babacan E, Lennemann T, Knecht G, Carlebach A, Harder S, Staszewski S, Haberl A. The steady-state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-1-infected adult outpatients is not affected by gender-related co-factors. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(3):579-582
- von Hentig N, Carlebach A, Gute P, Knecht G, Klauke S, Rohrbacher M, Stocker H, Kurowski M, Harder S, Staszewski S, Haberl A. A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, nonpregnant women and women in late pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:552–559
- Wabwire-Mangen F, Gray RH, Mmiro FA, Ndugwa C, Abramowsky C, Wabinga H, Whalen C, Li C, Saah AJ. Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-child transmission of HIV-1 in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22(4):379–385
- Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, Baum JB, Tesoriero JM, Savicki R. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *NEJM* 1998; 339:1409-1414
- Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E; M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir

versus nelfinavir for initial treatment of HIV infection. NEJM 2002; 346:2039-2046

Watts DH, Brown ZA, Tartaglione T, Burchett SK, Opheim K, Coombs R, Corey L. Pharmacokinetic disposition of zidovudine during pregnancy. J Infect Dis 1991; 163:226–232

Weizsaecker K, Kurowski M, Hoffmeister B, Schürmann D, Feiterna-Sperling C. Pharmacokinetic profile in late pregnancy and cord blood concentration of tipranavir and enfuvirtide. Int J STD AIDS 2011;22(5):294-295

WHO - World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and prevention HIV infection in infants : guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings.2004. Disponível em <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/en/arvdrugsguidelines.pdf> (consultado em 20/02/2012)

Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. Lancet 1999; 353(9155):781–785

Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. Hepatology 2003; 38(4):978-988

ANEXO I

Anexo I – Tabela de toxicidade

Fonte: *Division of AIDS dos National Institutes of Health*– National Institutes of Health (NIH), USA, versão 1.0 de dezembro de 2004 e esclarecimentos de agosto de 2009. Disponível em: <http://www.docstoc.com/docs/23913612/DAIDS-Toxicity-Table> (consultado em 20 de fevereiro de 2012)

	TOXICIDADE GRAU 1	TOXICIDADE GRAU 2	TOXICIDADE GRAU 3	TOXICIDADE GRAU 4
HEMATOLOGIA				
HEMOGLOBINA	9,6-10,5 g/dL	8,0-9,5 g/dl	6,5-7,8 g/dl	< 6,5 g/dl
HEMOGLOBINA (Unidades SI)	96-105 g/L	80-95 g/L	65-78 g/L	< 65 g/L
CONTAGEM ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS	1000-1500/mm ³	750-999/mm ³	500-749/m m ³	< 500 /m m ³
CONTAGEM ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS (Unidade SI)	1000-1500 GI/L	750-999 GI/L	500-749 GI/L	< 500 GI/L
PLAQUETAS	75.000-99.000/mm ³	50.000-74.999/mm ³	20.000-49.999/mm ³	< 20.000/mm ³ ou petéquias difusas
PLAQUETAS (Unid. SI)	75.000-99.000GI/L	50.000-74.999 GI/L	20.000-49.999 GI/L	< 20.000 GI/L ou petéquias difusas
TP	1.01-1.25 x limite superior normal	1.26-1.5 x limite superior normal	1.51-3.0 x limite superior normal	> 3 x limite superior normal
APTT	1.20 - 1.66 x limite superior normal	1.67 - 2.35 x limite superior normal	2.36 -3 x limite superior normal	> 3 x limites superior normal
FIBRINOGENIO	0,99-0,75 X limite inferior normal	0,74- 0,50 x limite inferior normal	0,49-0,25 x limite inferior normal	< 0,25 x limite inferior normal
PRODUTO DE DIVISÃO DA FIBRINA	20-40 µg/ml	41-50 µg/ml	51-60 µg/ml	> 60 µg/ml
METAHEMOGLOBINA	5 - 9,9%	10.0 - 14.9%	15.0 - 20.0 %	> 20%
BIOQUÍMICA				
HIPONATREMIA	130-134 mEq/L	123-129 mEq/L	116-122 mEq/L	115 mEq/L e menos ou alteração no status mental ou convulsões
HIPONATREMIA (Unidades SI)	130-134 mmol/L	123-139 mmol/L	116-122 mmol/L	115 mmol/L e menos ou alteração no status mental ou convulsões
HIPERNATREMIA	146-150 mEq/L	151-157 mEq/L	158-165 mEq/L	> 165 mEq/L ou alteração no status mental / convulsões
HIPERNATREMIA (unidades SI)	146-150mmol/L	151-157 mmol./L	158-165 mmol/L	> 165 mmol/L ou alteração no status mental /convulsões
HIPOCALCEMIA (cálcio ionizado)	3.0-3.4 mg/dL	2.5-2.9 mg/dL, neces. terapia repos.	2.0-2.4 mg/dL ou reposição intensiva hospitalização	< 2 mg/dL ou paresia ou íleo ou arritmia com risco de vida

HIPERCALCEMIA (cálcio ionizado)	5.6-6.0 mg/dL	6.1-6.5 mg/dL	6.6-7.0 mg/dL	> 7.0 mg/dL ou paresia ou íleo ou arritmia com risco de vida
TRIGLICERIDES TRIGLICERIDES (Unidades SI)	----- -----	400-750 mg/dL 4,52-8,47 mmol/L	751-1200 mg/dL 8,48-13,55 mmol/L	>1200 mg/dL > 13,55 mmol/L
COLESTEROL COLESTEROL (Unidades SI)	200-239 mg/dL 5,16-6,19 mmol/L	240-300 mg/dL >6,19-7,77 mmol/L	301-400 mg/dL >7.77-10,35 mmol/L	>400 mg/dL > 10, 35 mmol/L
HIPOGLICEMIA	55-66 mg/dL	40-54 mg/dL	30-39 mg/dL	<30 mg/dL ou alteração no status mental ou coma
HIPOGLICEMIA (Unidades SI)	3,03-3,69 mmol/L	2,20-3,02 mmol/L	1,64-2,19 mmol/L	< 1,64 mmol/L ou alt. Status mental ou coma
HIPERGLICEMIA	116-160 mg/dl	161-250 mg/dl	251-500 mg/dL	>500 mg/dL ou cetoacidose ou convulsões
HIPERGLICEMIA (Unidades SI)	6,42-8,91 mmol/L	8,92-13,90 mmol/L	13,91-27,79 mmol/L	> 27,79 mmol/L ou cetoacidose ou convulsões
HIPERURICEMIA HIPERURICEMIA (Unidades SI)	7,5-9,9, mg/dl 441-591 μmol/L	10,0-12,0 mg/dL 592-716 μmol/L	12,1-15,0 mg/dL 717-895 μmol/L	>15,0 mg/dl > 895 μmol/L
HIPOCALCEMIA (corrigido para albumina)	8,4-7,8 mg/dL	7,7 -7,0 mg/dL	6,9-6,1 mg/dL	<6,1 mg/dL ou arritmia com risco de vida ou tetania
HIPERCALCEMIA (corrigido para albumina)	10,6 - 11,5 mg/dL	11,6- 12,5 mg/dl	12,6-13,5 mg/dL	>13,5 ou arritmia com risco de vida e tetania
HIPOMAGNESEMIA	1,71-1,36 mg/dL	1,35-1,07 mg/dL ou neces. Rx reposição	1,06- 0,74 mg/dL ou neces. repos. intensiva, hospitalização	< 0,74 mg/dL ou arritmia com risco de vida.
HIPOMAGNESEMIA (Unidades SI)	0,70-0,56 mmol/L	0,55-0,44 mmol/L ou neces. Rx repos.	0,43-0,30 mmol/L ou neces. Rx repos. intensiva, hospitalização	< 0,30 mmol/L ou arritmia com risco de vida.
HIPOFOSFATEMIA	2,0-2,4 mg/dL	1,5-1,9 mg/dL ou neces. RX repos.	1,0-1,4 mg/dL ou neces. Rx repos. intensiva, hospitalização	<1,0 mg/dL arritmia com risco de vida ou ICC.
HIPOFOSFATEMIA (Unidades SI)	0,63-0,79 mol/L	0,47-0,62 mmol/L ou neces. RX repos.	0,31-0,46 mmol/L requer rep. intensiva ou hospitalização	<0,31 mmol/L arritmia com risco de vida ICC.
HIPERBILIRRUBINEMIA HIPERBILIRRUBINEMIA (Unidades SI)	1,1- 1,5 x limite superior normal 22-31 μmol/L (Grau 1)	1.-,6-2,9 x limite superior normal > 31-62 μmol/L (Grau 2)	3-5 x limite superior normal >62-103 μmol/L (Grau 3)	>5 x limite superior normal >103 μmol/L (Grau 4)
HIPOCALEMIA HIPOCALEMIA (Unidades SI)	3,0-3,4 mEq/L 3,0-3,4 mmol/L	2,5-2,9 mEq/L 2,5-2,9 mmol/L	2,0-2,4 mEq/L 2,0-2,4 mmol/L	<2,0 mEq/L <2,0 mmol/L
HIPERCALEMIA	5,6-6,0 mEq/L	6,1-6,5 mEq/L	6,6-7,0 mEq/L	>7,0 mEq/L

HIPERCALEMIA (unidades SI)	5,6-6,0 mmol/L (Grau 1)	6,1-6,5 mmol/L (Grau 2)	6,6- 7,0 mmol/L (Grau 3)	>7,0 mmol/L (Grau 4)
BUN	1,25-2,5 x limite superior normal	2,6-5,0 x limite superior normal	5,1-10,0 x limite superior normal	>10 x limite superior normal
CREATININA	1,1 -1,5 x limite superior normal	1,6-3,0 x limite superior normal	3,1-6,0 limite superior normal	>6,0 x limite superior normal ou requer diálise
CPK (CK) (não relac. ao exercício)	1,1-2,0 x limite superior normal	2,1-4,0 x limite superior normal	4,1- 6,0 x limite superior normal	>6,0 x limite superior normal
ENZIMAS				
AST/TGO	1,25-2,5 X limite superior normal	2,6-5 x limite superior normal	5,1-10 x limite superior normal	>10 x limite superior normal
ALT/TGP	1,25-2,5 X limite superior normal	2,6-5 x limite superior normal	5,1-10 x limite superior normal	>10 x limite superior normal
GGT	1,25-2,5 X limite superior normal	2,6-5 x limite superior normal	5,1-10 x limite superior normal	>10 x limite superior normal
FOSFATASE ALCALINA	1,25-2,5 X limite superior normal	2,6-5 x limite superior normal	5,1-10 x limite superior normal	>10 x limite superior normal
Amilase (pancreática)	1,1-1,3 x limite superior normal	1,4-2,0 x limite superior normal	2,1-5,0 x limite superior normal ou pancreatite clínica leve a moderada	5,1 x limite superior normal ou pancreatite clínica severa
ANÁLISE DE URINA				
PROTEINÚRIA	1+, 30-100 mg/dL	2+,>100-300 mg/dL	3+, >300 mg/dL	Síndrome nefrótica
HEMATÚRIA	apenas microscópica, < 10GVs	grosseira, sem coágulos, 10-100 GVs	grosseira, coágulos, > 101 GVs	Obstrutiva ou requer Rx.
CARDÍACO				
RITMO CARDÍACO	-----	assintomático, sinais transitórios, sem necessidade de Rx	recorrente/ persistente sem necessidade de Rx	Arritmia instável, precisa de tratamento ou hospitalização
HIPERTENSÃO	aumento transitório > 20 mmHg, s/ Rx,	> 20 mmHg recorrente, crônico, requer Rx	Requer Rx agudo ao paciente ambul.	Hospitalização
HIPOTENSÃO	hipotensão ortostática transitória, sem Rx	sintomas corrigíveis com reposição de fluídos via oral	requer fluídos IV, sem hospitalização	Requer hospitalização
PERCARDITE	efusão mínima	efusão leve/moderada assintomática, s/ Rx	efusão sintomática, dor, alt. ECG	Tamponamento, requer pericardiocentese ou cirurgia
HEMORRAGIA, PERDA DE SANGUE	microscópica/oculta	leve, sem transfusão	grande perda de sangue, transfusão de 1-2 unidades	Perda maciça de sangue, > 3 unidades para transfusão
RESPIRATÓRIO				
TOSSE	transitória, sem Rx	tratamento associado com a	tratamento associado com a	Não controlada

		tosse- Rx local não narcótica	tosse, requer Rx com narcótico	
DIFICULDADE RESPIRATÓRIA	leve, não interfere nas atividades de rotina	moderada, interfere nas atividades de rotina, requer Rx intermitente	moderadamente incapacitante, requer oxig. nasal	Grave, requer assistência ventilatória
BRONCOESPASMO AGUDO	transitório, sem Rx, pico de fluxo 70% -80%	requer medic., normalização c/ broncodilatador, FEV de 50% do pico de fluxo	sem normalização c/ broncodilatador, FEV de 50% do pico de fluxo; retração	Cianose, FEV <25% do pico de fluxo, intubado
GASTROINTESTINAL				
ESTOMATITE	leve desconforto, sem limites de atividade	algumas limitações para comer, conversando	comendo, conversação muito limitada	Incapaz de beber líquidos; requer fluidos IV
NÁUSEA	transitório, leve desconforto, mantém uma ingestão razoável	Desconforto moderado, sinal de dim. ingestão, alguma limitação da atividade ou dim. ingestão < 3 dias	desconforto grave, sem ingestão significativa de alimentos, atividades limitadas ou ingestão mínima 3 dias	Ingestão mínima de líquidos ou requer hospitalização
VÔMITOS	emese transitória, 2-3 por dia ou durando < 1 semana	emese moderada, 4-5 por dia ou durando 1 semana	vomita todos os alimentos/líquidos nas 24 horas, hipotensão ortost. ou requer RX com fluidos IV	Choque hipotensivo, hospitalização com terapia com fluidos IV
CONSTIPAÇÃO	leve	moderada, requer Rx	severa, requer Rx, vômitos	Distensão com vômitos
DIARRÉIA	leve ou transitória, 3-4 episódios por dia ou diarréia leve durando < 1 semana	moderada ou persistente, 5-7 episódios /dia ou diarréia durando ≥ 1 semana	diarréia com sangue; ou hipotensão ortostática ou > 7 episódios/dia ou requer Rx IV	Choque ou requer hospitalização
DOR ABDOMINAL	leve, ocasional, transitória	moderada, transitória	severa ou requer analgésico	Severa com sinais de defesa peritoneal
NEURO/ NEUROMUSCULAR				
NEURO CEREBELAR	ligeira incoordenação, disdiadococinesia	tremor intencional, dismetria, nistagmo, fala "pastosa"	ataxia locomotora	Incapacitado
HUMOR	ansiedade ou depressão leve	ansiedade ou depressão moderada, requer terapia	ansiedade ou depressão severa ou mania; (precisa de assistência)	Psicose aguda; incapacitado requer hospitalização
CONTROLE NEUROLÓGICO	confusão/ agitação	confusão moderada/ agitação; um	confusão severa/ agitação	Psicose tóxica; hospitalização

		pouco severa, Rx min.		
FORÇA MUSCULAR	fraqueza subjetiva, não objetiva	objetiva leve sem dim. função	fraqueza objetiva; função limitada	Paralisia
NEUROPATIA DOLOROSA	leve desconforto; sem necessidade de terapia	desconforto moderado persistindo por > 72 horas; requer analgésico	desconforto severo, marcha antálgica acentuada, requer analgésico narcótico, com melhora sintomática	Incapacitante, desconforto intolerável. Não melhora ou é incapaz de andar a pesar dos analgésicos narcóticos
MIOSITE	achados mínimos	Pacientes devem ter algumas medidas de miosite (EMG positiva ou biopsia muscular) e um dos seguintes:	Pacientes devem ter algumas medidas de miosite (EMG positiva ou biopsia muscular) e um dos seguintes:	Pacientes devem ter algumas medidas de miosite (EMG positiva ou biopsia muscular) e um dos seguintes:
		1) mialgia leve, > 6 semanas precisando de agentes anti-inflamatórios não esteróides	1) mialgia moderada ou sensibilidade muscular, > 6 semanas necessitando de agentes anti-inflamatórios não esteróides	1) dor muscular severa (mialgias) não relacionadas ao exercício, precisando de narcóticos.
		2) dificuldade em subir escadas ou levantar-se quando sentado, mas capaz de deambular sem assistência	2) necessita de alguma assistência para deambulação ou atividades gerais	2) fraqueza muscular resultando em incapacidade para andar, requerendo cuidados especiais e assistência com a movimentação
				3) rabdomiólise aguda com necrose muscular e edema, fraqueza muscular moderada a severa com incapacidade para andar ou movimentar-se sozinho sem assistência.
				4) rabdomiólise aguda associada com desequilíbrio eletrolítico ou falência renal.
OUTROS PARÂMETROS				
FEBRE; oral, c/s infecção, > 12 h	37,7-38,5 C ou 100,0-101,5 F	38,6-39,5 C ou 101,6-102,9 F	39,6-40,5 C ou 103-105 F	> 40,5 C > 105 F
CEFALÉIA	leve, sem neces.	transitória, mod;	severa, responde	Intratável, requer

	Rx	não requer Rx narcótica	a terapia inicial com narcótico	terapia repetida com narcóticos.
FADIGA (PÓS INÍCIO DO TRATAMENTO)	< 25% de diminuição nas atividades diárias	atividade normal diminuída de 25-50%	atividade normal diminuída > 50%, não pode trabalhar	Incapaz de cuidar de si próprio.
REAÇÃO ALÉRGICA	prurido c/ ou s/ erupção	urticária localizada, angioedema	urticária generalizada, angioedema	Anafilaxia
REAÇÃO LOCAL	sensibilidade ou eritema	lesão endurecida >10 cm ou flebite ou inflamação	lesão endurecida > 10 cm ou ulceração	Necrose
CUTÂNEOMUCOSA	eritema, prurido	erupção máculo-papular, difusa, descamação seca	vesiculação, descamação úmida, ulceração	Dermatite exfoliativa, suspeita de envolvimento da membrana mucosa, Stevens-Johnson ou eritema multiforme, necrose neces. cirurgia

ANEXO II



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO 033/2007

Protocolo 0036.1.009.000-07

1. Identificação:

Título do Projeto: "Farmacocinética do Lopinavir/r em forma de comprimidos, em dosagem padrão e dosagem aumentada, durante a gravidez em gestantes portadoras do HIV", versão 2.0 de 11 de junho de 2007, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, versão de 11 de junho de 2007.

Pesquisador Responsável: Beatriz Grinsztejn.

Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / FIOCRUZ.

Data de Apresentação ao CEP: 12/06/2007.

2. Sumário:

Visa a comparar os parâmetros farmacocinéticos da dosagem padrão e da dosagem aumentada do Lopinavir/r formulado em comprimidos durante a gestação; determinar se a dosagem padrão e/ou a dosagem aumentada do lopinavir/r formulado em comprimidos durante a gestação confere exposição ao medicamento equivalente à observada nas mesmas mulheres após o término da gestação e em controles históricos; avaliar a passagem transplacentária do lopinavir/r através da relação entre a concentração sérica no sangue materno no momento do parto e no sangue de cordão das duas dosagens (padrão e aumentada) do lopinavir/r durante a gestação. Serão selecionadas 60 gestantes portadoras do HIV, maiores de 18 anos, sem uso de medicamentos anti-retrovirais no momento do diagnóstico da gestação, que procurarem acompanhamento no ambulatório do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) e no ambulatório de DST/AIDS do Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI). As 60 pacientes serão alocadas aleatoriamente numa razão de 1:1 (30 pacientes em cada braço do estudo) em um dos dois grupos do estudo (dosagem padrão ou dosagem aumentada de lopinavir/r). Adicionalmente, serão incluídas no estudo as crianças nascidas da gestação analisada durante o estudo que permaneçam em acompanhamento no Setor de DST e AIDS do hospital Geral de Nova Iguaçu até os 6 meses de vida, para diagnóstico da infecção pelo HIV.

3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em linguagem acessível ao sujeito da pesquisa. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos. Este projeto será submetido ao PN de DST/AIDS, em resposta ao processo seletivo nº 5/2007, convocatória nº 3/2007.

4. Diligências:

Não houve.

5. Parecer:

APROVADO.

Data da Reunião: 09 de julho de 2007.

Assinatura do Coordenador:

Lea Camillo-Coura

Dr.ª Lea Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC / FIOCRUZ

