



O papel da Zidovudina na Erradicação da Transmissão Vertical da SIDA.

Jucimary V. SANTOS ¹, Luís A.E. BATISTA DE CARVALHO ² & Maria E.S.R.T. PINA ^{1*}

¹ Centro de Estudos Farmacêuticos (CEF), Laboratório de Galénica e Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Rua do Norte, s/nº, Coimbra 3000-295, Portugal.

² Unidade de I&D Química Física Molecular, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Rua Larga, 3004-535 Coimbra - Portugal.

RESUMO. Nos últimos anos, a infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida tem vindo a constituir um problema de saúde pública em muitos países. A transmissão vertical da infecção pelo HIV pode começar no útero, durante o parto ou após o nascimento da criança. O nosso objectivo é apresentar uma visão geral sobre a função da zidovudina (AZT) evidenciando a sua capacidade como um potente inibidor da replicação do HIV. *National Institutes of Health* apresentou informações sobre o Protocolo 076 demonstrando que o uso da zidovudina reduziu a transmissão do HIV. O AZT pode reduzir o risco tanto da transmissão vertical pelo decréscimo da carga viral ou como um profilático na exposição ao vírus, pela inibição da replicação do vírus em crianças. A SIDA infantil é uma infecção crónica que precisa de ser avaliada continuamente no impacto do HIV na pediatria e no desenvolvimento de novas estratégias para prevenção e cuidados com os doentes.

SUMMARY. "The Role of Zidovudine on Eradication of Vertical Transmission of AIDS". Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection has become a major public health problem in many countries at the last years. Vertical transmission of HIV infection can take place in utero, during delivery and postnatal. We aim to provide an overview that zidovudine (AZT) has been shown to be an inhibitor of HIV replication. *National Institutes of Health* announced the findings of the AIDS Clinical Trials Group Study relatively to use of the antiretroviral drug zidovudine as reducing perinatal transmission of HIV. Zidovudine may reduce the risk of vertical transmission both by decreasing maternal viral load, and by inhibiting viral replication in the infant as a post-exposure prophylaxis. Paediatric AIDS is a chronic infection that needs to continue be evaluated clinical, epidemiologic in the impact of paediatric HIV disease.

INTRODUÇÃO

A SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) é uma doença que se manifesta após a infecção do organismo humano pelo vírus da imunodeficiência humana, mais conhecido como HIV. Esta sigla é proveniente do inglês: *Human Immunodeficiency Virus*. Também do inglês deriva a sigla AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*. Esta patologia representa um dos maiores problemas de saúde da actualidade em virtude da sua gravidade e do seu carácter pandémico. Os infectados pelo vírus HIV evoluem para grave disfunção do sistema imunológico ¹⁻⁴.

Internacionalmente, a presença de órfãos causada pela síndrome de imunodeficiência ad-

quirida é uma consequência social a longo prazo ⁵. A Organização das Nações Unidas (ONU) aponta a desigualdade e todas as formas de violência contra as mulheres como factores determinantes para o crescimento da vulnerabilidade feminina à doença. As iniciativas contam com a parceria e o apoio de várias Agências das Nações Unidas, incluindo o Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA), o Fundo de Desenvolvimento das Nações Unidas para a Mulher (UNIFEM) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância-UNICEF ⁶.

A abordagem clínico-terapêutica do HIV tem-se tornado cada vez mais ampla, à medida que aumentam os conhecimentos científicos sobre o agente responsável. O tratamento tem co-

PALAVRAS CHAVE: Crianças, SIDA, Transmissão perinatal, Zidovudina.

KEY WORDS: AIDS, Children, Perinatal transmission, Zidovudine.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-Mail: epina@ff.uc.pt

mo objectivo prolongar e melhorar a qualidade de vida, pela redução da carga viral e reconstituição do sistema imunológico.

Inicialmente, a transmissão do HIV através de hemoderivados infectados causou infecções em hemofílicos e noutros doentes dependentes de produtos derivados do sangue. A partir desse momento, a triagem de rotina foi implementada para suprimir essa via de infecção. Mas outras vias de transmissão viral são mais difíceis de controlar, por exemplo, a de uma mãe infectada ao seu bebé no útero, durante o parto, ou através do leite materno após o nascimento⁷⁻⁹.

A abordagem clínico-terapêutica do HIV tem-se tornado cada vez mais ampla, à medida que aumentam os conhecimentos científicos sobre o agente responsável. O tratamento tem como objectivo prolongar e melhorar a qualidade de vida, pela redução da carga viral e reconstituição do sistema imunológico.

A história desta patologia vem sendo alterada, consideravelmente, pela terapia anti-retroviral que retarda a evolução da infecção, até ao seu estágio final, em que surgem as manifestações definidoras da SIDA. A transmissão vertical vem sendo reduzida com a instituição da quimioprofilaxia da gestante/parturiente e da criança exposta¹⁰⁻¹³.

Vários autores demonstraram que a probabilidade de adquirir o vírus por transmissão materno-infantil, é maior sem o uso de zidovudina (3'-azido, 3'-desoxitimidina; azidotimidina; AZT). Adicionalmente, foram confirmadas as vantagens do AZT na redução da transmissão vertical do HIV, em situações de risco acrescido, *i.e.*, quando a intervenção é realizada tardiamente na gestação, ou mesmo no recém-nascido, até 48 h após o nascimento¹⁴⁻¹⁷.

O presente trabalho tem por objectivo avaliar o papel da zidovudina no desenvolvimento da infecção nas gestantes e crianças expostas ao HIV, tendo em vista o planeamento e avaliação das medidas de prevenção e controle da transmissão vertical da SIDA. É também abordada uma contribuição para a elaboração de protocolos que efectivamente culminem com o impedimento da transmissão do vírus HIV de mãe para filho.

SIDA E A TERAPIA ANTIRETROVIRAL

A imunodeficiência é a incapacidade do sistema de defesa do organismo humano de se proteger contra microorganismos invasores. No caso da SIDA, como o próprio nome indica, a patologia não é congénita como acontece no

caso de outras imunodeficiências mas sim adquirida. Por outro lado, não é causada espontaneamente, mas por um factor externo: a infecção pelo HIV. Este vírus destrói os linfócitos - células responsáveis pela defesa do organismo, tornando a pessoa vulnerável a infecções e doenças oportunistas, que surgem nos momentos em que o sistema imunológico do indivíduo está enfraquecido^{18,19}.

O HIV é um retrovírus - vírus que tem um genoma constituído por RNA simples. A terapêutica antiretroviral consiste na redução da propagação do vírus. Quando o carga viral diminui, o mesmo se passa com a infecção pelo HIV.

Existem quatro classes de medicamentos anti-retrovirais: i) inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITRN, ou em inglês NRTI); ii) inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos/nucleótidos (ITRNN ou NNRTI); iii) inibidores da protease (IPs); e iv) inibidores da fusão (IFs).

A zidovudina faz parte da primeira classe de fármacos antiretrovirais (ITRNs), os quais actuam por bloqueio da etapa onde o material genético do HIV é convertido de RNA para DNA²⁰⁻²².

De acordo com as directivas e propostas da Comunidade Europeia e dos Estados Unidos da América, o momento para iniciar o tratamento anti-retroviral é uma importante decisão para o portador do vírus e a adesão ao tratamento é um factor primordial para a eficácia do tratamento anti-retroviral.

Os testes iniciais para a definição da dosagem adequada a uma eficácia terapêutica da zidovudina foram realizados por Fischl *et al.*²³ em 1990, com uma posologia de 600 a 1500 mg. Esta dose máxima estava associada a uma elevada toxicidade, porém verificou-se eficiência terapêutica com a menor dosagem quando administrada a indivíduos com doença em estado avançado, apresentando menor toxicidade com adequado efeito farmacológico.

A terapêutica antiretroviral é iniciada no caso de doentes com manifestações clínicas associadas ao HIV (independente da contagem de linfócitos T CD4⁺ e da carga viral plasmática) e para aqueles com menos de 200 células por mm³ de sangue (a contagem normal dos linfócitos encontra-se entre 1500 a 2000 células por mm³). Para indivíduos assintomáticos (Tabela 1) com contagem de linfócitos T CD4⁺ entre 200 e 350 células por mm³, o tratamento deve ser considerado, dependendo da evolução dos parâmetros

Contagem de Células T CD4 ⁺	Fases da patologia		
	Assintomática (HIV agudo)	Sintomática (sem afecções)	Doenças indicadoras de SIDA
> 500.µL ⁻¹	A	B	C
200-499.µL ⁻¹	A	B	C
< 500.µL ⁻¹	A	B	C

Tabela 1. Sistema de classificação da infecção pelo HIV. **A:** Consiste em uma ou mais infecções em um adolescente (maior de 13 anos) ou um adulto. **B:** Consiste nas afecções sintomáticas em um adolescente ou adulto infectado pelo HIV, não incluídas entre as categorias citadas na categoria seguinte. **C:** Afecções citadas na definição de casos de SIDA na vigilância.

imunológicos, virológicos e da disposição de adesão do doente ¹⁹. No caso das crianças ²⁴⁻²⁶ será considerado como um caso positivo de SIDA, todo o indivíduo com idade inferior a 13 anos de idade, cuja contagem de linfócitos T CD4⁺ seja menor que o esperado para a idade (Tabela 2).

Idade	Contagem de linfócitos T CD4 ⁺
< 12 meses	<1500 células por mm ³
1 a 5 anos	<1000 células por mm ³
6 a 12 anos	<500 células por mm ³
Acima de 13 anos	<500 células por mm ³

Tabela 2. Classificação da SIDA por faixa etária.

Quando o HIV se multiplica pode sofrer mutações as quais continuam a ocorrer mesmo quando o indivíduo está sujeito à toma de anti-retrovirais. Quando isto acontece o fármaco deixou de ser eficaz. Diz-se que se “desenvolveu uma resistência” ao fármaco ^{21,27}.

O uso de apenas um agente anti-retroviral facilita o desenvolvimento de resistências. Se forem administrados dois agentes ao mesmo tempo tal desenvolvimento é menos provável, embora ainda possam ocorrer mutações bem sucedidas. Mas se for usada uma associação tripla, é muito difícil haver uma mutação que produza resistência simultânea ou, pelo menos, demorará muito mais tempo a aparecer. Por esta razão, o uso de anti-retrovirais em monoterapia não é recomendado, com exceção da profilaxia de gestantes e parturientes. Os esquemas mais eficazes incluem, maioritariamente, três fármacos diferentes pertencentes a duas classes distintas. A resistência a cada classe de medicamentos anti-retrovirais é alarmante e claramente emergente ^{21,28}.

Nalguns indivíduos, a carga viral é tão baixa que é, na prática, “indetectável”. Porém, isto

não quer dizer que todos os vírus tenham desaparecido. Na verdade, pensava-se que a terapêutica antiretroviral poderia, eventualmente, matar todos os vírus do organismo, mas presentemente é assumido que tal não é exequível: os fármacos não curam a doença, tornam possível que as pessoas vivam por mais tempo.

Existem vários esquemas terapêuticos para o tratamento antes e pós-parto que são eficazes para diminuir o risco de transmissão vertical. Os custos elevados para o tratamento da SIDA e a sua identificação tardia nos doentes, vem motivando muitos países a procurar um tratamento económico e que a curto prazo possa reverter os dados estatísticos da doença ^{2,14,26,29,30}.

Por outro lado, as infecções oportunistas (IO), que se instalam quando há redução acentuada da imunidade em doentes infectados pelo HIV, constituem a principal causa de morbilidade e de mortalidade entre estes indivíduos. O tratamento das IO por meio de profilaxias específicas, deve ser prontamente realizado sob pena delas modificarem drasticamente o prognóstico destes doentes, conduzindo-os rapidamente para graves sequelas e/ou morte, independentemente do tratamento correcto com anti-retrovirais ^{4,6,31}.

Há alguns anos, receber o diagnóstico de SIDA era quase uma sentença de morte. Actualmente, porém, a patologia já pode ser considerada uma doença crónica. Isto significa que uma pessoa infectada pode viver com o HIV, por um longo período, sem apresentar nenhum sintoma. Isso tornou-se possível graças aos avanços tecnológicos e às pesquisas científicas, que propiciam o desenvolvimento de medicamentos cada vez mais eficazes. Deve-se, também, à experiência obtida ao longo dos anos por profissionais de saúde, tanto a nível do diagnóstico como das terapêuticas. Todos estes factores possibilitam aos portadores do vírus ter uma sobrevida cada vez maior e de melhor qualidade.

ZIDOVUDINA

Descrição e propriedades

A zidovudina foi sintetizada em 1964 por Horwitz *et al.*³². Em 1987, este fármaco foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos da América, como primeiro análogo de nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, a ser utilizado na infecção pelo HIV. A partir desta data, avanços consideráveis foram alcançados, com o desenvolvimento de outros anti-retrovirais^{13,33-36}.

A zidovudina, inicialmente conhecida por azidotimidina ou AZT (Fig. 1), é uma substância sintética, análoga à timidina, com características físico-químicas sumariadas na Tabela 3³⁶⁻³⁹.

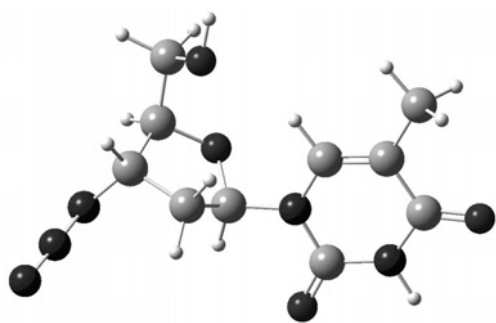


Figura 1. Fórmula estrutural da zidovudina.

Actualmente, a zidovudina é comercializada em várias apresentações - comprimidos, cápsulas, solução injectável e solução oral - armazenadas em frascos hermeticamente fechados, mantidos entre 15 e 25 °C, e protegidos da luz^{34,39,41}.

Apesar de a zidovudina apresentar compatibilidade com soluções aquosas de cloreto de sódio 0,9%, a sua administração na forma injectável requer a prévia dissolução em solução aquosa de dextrose a 5%, numa concentração até 4 mg.mL⁻¹. Em caso de necessidade de armazenamento da solução preparada, ela permanece estável, sem perda de teor do fármaco, por 8 dias se mantida a uma temperatura de 4 a 25 °C. A solução injectável pode ser administrada por infusão venosa ou via intramuscular^{37,40,41}.

Farmacodinâmica

O análogo de nucleosídeo zidovudina apresenta actividade antiviral *in vitro* e ao ser administrado por via oral tem acção sistémica sobre o vírus da imunodeficiência humana. Quanto ao mecanismo bioquímico, a timidinaquinase celular converte a zidovudina em monofosfato de zidovudina o qual, em seguida, é convertido em trifosfato com a participação de outras enzimas celulares. Este trifosfato de zidovudina age inibindo a polimerase viral (transcriptase reversa) graças à competição com seu substrato natural, o trifosfato de timidina. A droga mimetisa o substrato natural e, uma vez incorporada, consegue parar a replicação, isto é, impede o prosseguimento e conclusão da cadeia^{42,43}.

O mecanismo pelo qual o HIV destrói as células-alvo ainda não está claramente compreendido; vários mecanismos diferentes têm sido propostos, incluindo a acumulação de RNA e DNA não integrado no citoplasma da célula. O HIV afecta o linfócito T CD4⁺, uma célula essencial para a imunidade adaptativa. Durante o curso de uma infecção prolongada que pode durar anos, a população de células T CD4⁺ diminui gradualmente, levando ao colapso do sistema imunitário^{42,43}.

Os portadores de HIV tornam-se cada vez mais susceptíveis a infecções por microorganismos, que os levam à morte resultante dos efeitos das infecções oportunistas e não pelos efeitos directos da infecção pelo HIV^{44,45}. As células infectadas podem-se ligar às células não infectadas através da ligação gp120-CD4. A proteína gp120 ligada à superfície de células T CD4⁺ não infectadas também torna estas células vulneráveis à citotoxicidade celular dependente do anticorpo, enquanto as células infectadas podem ser mortas por células T citotóxicas. As proteínas do HIV podem agir como superantígenos, resultando numa vasta expansão e então depleção das células. Além disso, o HIV pode induzir a ruptura das células T e o crescimento viral pode levar ao enfraquecimento da membrana celular com a consequente morte^{44,45}.

Características	Zidovudina
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄
Massa molecular	267,24
Aspecto	Forma sólida cristalina, as vezes exibindo polimorfismo, de cor branca amarelada e com odor característico
Ponto de fusão	Entre 116 °C a 124 °C
Solubilidade	Ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool e solúvel em álcool dihidratado

Tabela 3. Características físico-químicas da zidovudina.

Farmacocinética

A zidovudina é rapidamente absorvida pelo tracto gastrointestinal, apresentando uma biotransformação pré-sistémica e uma biodisponibilidade de 65%^{4,34,46}. Park & Mitra⁴⁷ e Mirchandani & Chien⁴⁸ investigaram o local de absorção da zidovudina no trato gastrointestinal e concluíram que a maior taxa de absorção ocorre na porção superior do jejuno.

Através do uso de animais modelo, a permeabilidade e o local de absorção da zidovudina *in vitro* e *in vivo* foi quantitativamente avaliado. Os resultados demonstraram que a permeabilidade da zidovudina apresentou um decréscimo linear na porção inferior do intestino, demonstrando que transporte intestinal da zidovudina ocorre por difusão^{47,49}.

O AZT apresentou uma elevada absorção em todos os animais modelo testados por Walton *et al.*⁵⁰ em 2001, na mesma extensão a que ocorre no homem. Há vários processos biológicos que podem interferir na concentração da dose sistémica, afectando o metabolismo, a biodisponibilidade e a recirculação enterohepática. Em relação à ingestão de alimentos em concomitância com os anti-retrovirais, alguns autores verificaram que refeições com alto teor de gordura reduzem a fracção absorvida^{51,52}.

Os fármacos anti-retrovirais, incluídos nas formas farmacêuticas, para apresentarem efeitos sistémicos, necessitam ultrapassar barreiras para alcançar a circulação sanguínea e consequentemente atingir o seu efeito terapêutico. Entre essas barreiras, podemos citar o tracto gastrointestinal, a barreira cerebral, placentária e as membranas celulares para alcançar a célula alvo⁵³⁻⁵⁵.

Para formas farmacêuticas administradas por via oral, a primeira barreira a superar é a mucosa do estômago e intestino⁵⁶. Após cair na circulação sistémica, a zidovudina apresenta a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e ser detectada no líquido cefalo-raquidiano, nos adultos, numa concentração correspondente a metade da plasmática e, por difusão passiva, alcançar o sistema nervoso central^{57,58}.

A circulação sanguínea da mãe e do feto também constitui uma barreira para a distribuição dos anti-retrovirais. A distribuição da zidovudina para a placenta é rápida e ocorre por difusão passiva^{8,59,60}.

O metabolismo dos fármacos ocorre durante o transporte da molécula pelas enzimas responsáveis que depois alcançam a circulação sistémica via veia porta hepática. A via de metabolização da zidovudina dá-se no fígado, ficando a

ligação com proteína plasmática em torno de 30%. A zidovudina necessita da reação de fosforilação para formar trifosfato activo para a sua metabolização. A biodisponibilidade do AZT está associada à capacidade da actividade enzimática da zidovudina para formar o metabólito inactivo 5'-*O*-glucoronideo^{4,20,55,61,62}.

A principal via de eliminação é a hepática com a formação de um metabólito inactivo. Cerca de um quinto do total absorvido tem eliminação renal, tanto por filtração glomerular como por excreção tubular. A sua meia-vida é de cerca de uma hora para adultos com função renal normal. Quando o doente apresenta cirrose, a meia vida do fármaco sofre um ligeiro aumento situando-se em 2,4 h em portadores de insuficiência renal moderada (depuração de creatinina de 30 mL.min⁻¹) e a meia-vida biológica situa-se entre 1,4 e 2,9 h^{1,20,31}.

Posologia e Efeitos Adversos

As gestantes portadoras do HIV deverão: i) receber, a partir da 14^a semana, zidovudina oral e, se necessário, outros anti-retrovirais; ii) ser, periodicamente, avaliadas clínica e laboratorialmente (níveis de CD4 e carga viral). Desde o início do trabalho de parto, a zidovudina deverá ser ministrada continuamente a todas as parturientes, segundo dosagem apresentada na Tabela 4.

A avaliação dos níveis de carga viral materna deverá definir qual a via de parto mais adequada. A cesariana programada é recomendada para carga viral superior a 1000 células por mm³ (aferida na idade gestacional acima das 34 semanas) ou desconhecida. Ao contrário, e em casos indetectáveis é aconselhável o parto vaginal. Nesse grupo de mulheres, o parto por cesariana, só se aplicará quando houver indicação obstétrica^{17,63-65}.

Os recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV devem receber como profilaxia a solução oral de AZT, mesmo que suas mães não tenham recebido anti-retrovirais durante a gestação e/ou parto. A quimioprofilaxia deverá ser ministrada, de preferência, imediatamente após o nascimento^{7,26,66}. A indicação da quimioprofilaxia após esse período fica a critério médico.

As orientações dos protocolos elaborados recentemente sugerem a medição basal (pré-tratamento) da carga viral. Um fármaco é eficaz se baixar a carga viral de pelo menos 90% em 8 semanas. A carga viral deve continuar a baixar de modo que seja inferior a 50 em 6 meses. A carga viral deve ser avaliada em três situações: i) 2

Fases da gestação	Posologia
Anteparto	100 mg via oral 5 vezes ao dia a partir da 14ª semana de gestação.
Intraparto	2 mg.kg ⁻¹ intravenoso em 1 hora seguido por 1 mg/kg/h até ao nascimento, devendo ser iniciado logo no início do trabalho de parto. Em cesariana programada, iniciar 4 h antes.
Pós-parto	Recém-nascido 2 mg.kg ⁻¹ via oral de 6 em 6 h por 6 semanas, devendo ser iniciado 8 a 12 h após o nascimento, no máximo 24 h.

Tabela 4. Posologia para o tratamento de gestantes.

Faixa etária	Posologia
Neonatos e crianças < 90 dias	Via oral: 4 mg.kg ⁻¹ de 12/12 h ou 2 mg.kg ⁻¹ de 6/6 h. Via intravenosa: 1,5 mg.kg ⁻¹ de 6/6 h
Prematuros	Via oral: 30 semanas: 2 mg.kg ⁻¹ de 12/12 h durante 2 semanas; após, 2 mg.kg ⁻¹ de 8/8 h. 30 semanas: 2mg.kg ⁻¹ de 12/12 h durante 4 semanas; após 2 mg.kg ⁻¹ de 8/8 h. Via intravenosa: 1,5 mg.kg ⁻¹ de 12/12 h
Crianças	Via oral: De 1 até 3 meses: 4 mg.kg ⁻¹ de 12/12 h ou 2 mg.kg ⁻¹ de 6/6 h. > 3 meses: 360 mg/m ² /dia em duas doses de 12/12 h (dose máxima: 600 mg/dia) Via intravenosa: Infusão intermitente: 120 mg/m ² de 6/6 h, infusão contínua: 20mg/m ² /hora

Tabela 5. Posologia para o tratamento de crianças. Apresentações da zidovudina: cápsula 100 mg; comprimido 300 mg; solução oral 10 mg.mL⁻¹ - fr.200 mL; frasco-ampola 10 mg.mL⁻¹ - 20 mL.

a 8 semanas após o início do tratamento; ii) no caso de alteração do esquema terapêutico e iii) a cada 3 a 4 meses^{25,26}.

A posologia recomendada para recém-nascidos e em crianças é de 2 mg.kg⁻¹ de seis em seis h ou 4 mg.kg⁻¹ de 12/12 h, não excedendo a dose máxima de 600 mg^{4,20,66,67}. A administração da solução oral de AZT deverá ser mantida durante as seis primeiras semanas de vida (42 dias). As doses da zidovudina em recém-nascidos a termo e pré-termo estão disponíveis na Tabela 5.

Qualquer anti-retroviral tem efeitos secundários: alguns são graves, particularmente se houver a necessidade da associação com outros fármacos. Algumas associações são mais fáceis de tolerar e outras serão mais eficazes. As características individuais interferem na resposta ao tratamento^{30,36,65,68}.

Um efeito adverso característico relacionado com o uso da zidovudina no recém-nascido é a anemia, em geral de intensidade leve, que é resolvida espontaneamente na maioria das ocasiões, sem a necessidade de transfusões sanguíneas. Em geral, essa reacção é reversível após a suspensão da droga^{13,20,69}.

Porém, em estudo longitudinal de crianças expostas ao AZT isolado ou combinado, durante 18 meses de vida, verificou-se que esse efeito da zidovudina, antes reconhecido como transitório e, aparentemente, restrito à série vermelha e aos neutrófilos, pode ser mais prolongado e, apesar de moderado, atacar todas as séries hematológicas: neutrófilos, plaquetas e linfócitos, incluindo as células T CD4⁺ e T CD8⁺^{20,65,70}.

Até ao momento, não houve descrição de aumento da incidência de malformações congénitas nas crianças cujas mães utilizaram AZT durante a gestação. Também não foi identificado impacto desfavorável no crescimento e desenvolvimento destas crianças^{2,24,71-73}. No acompanhamento de crianças com exposição intrauterina à zidovudina não se observou a ocorrência de doenças oncológicas.

A zidovudina tem uma meia vida biológica de aproximadamente uma hora, causando danos à flora do tracto gastrointestinal. Johnson, em 2001⁷⁵, estudou a possibilidade da administração do AZT pela via sublingual em uma dose inferior à actualmente comercializada, fazendo com que haja uma redução nos efeitos adversos. O autor acredita que no futuro pode-

remos reduzir os riscos e aumentar a eficiência deste fármaco através da via sublingual.

Assim, depois da avaliação aprofundada dos dados disponíveis, concluiu-se que os benefícios da utilização de AZT em gestantes superam os riscos teóricos. Recomenda-se, porém, o seguimento das crianças geradas até o final da adolescência com exames clínicos de periodicidade anual ^{26,71,76}.

A monoterapia com zidovudina em casos de doença avançada reduz a mortalidade a curto prazo e a progressão da doença. No início da infecção, o benefício clínico é menor e transitório. Como resultado, foram adoptadas combinações de dois ou mais fármacos, com o objetivo de potenciar a eficácia através de efeitos aditivos ou sinérgicos e do atraso do aparecimento de resistência ou pelo aparecimento de mutações ^{77,78,80}.

O papel da zidovudina na transmissão vertical

Embora, a Organização Mundial de Saúde tenha organizado e amplamente difundido, na generalidade dos sistemas de saúde, guias terapêuticos, em países onde o acesso a anti-retrovirais é dificultada, como é o caso da República do Quênia, a transmissibilidade do vírus em crianças alcança, com alguma facilidade, valores considerados elevados pela organização (35%).

Em 1997, Melvin & Frenkel ⁸¹ verificaram que o número de crianças portadoras do vírus da SIDA estava crescendo em todo o mundo. Apesar do uso da zidovudina permitir o decréscimo dessa transmissão, muitos obstáculos precisam ser ultrapassados para um combate efectivo da transmissibilidade.

Em 1998, Lew & Fowler ⁷¹ relataram que a transmissão perinatal estava decrescendo de 25 para 8% nos países desenvolvidos, principalmente nos USA, graças ao uso da zidovudina e procedimentos técnicos que permitiram um aumento no controle da patologia.

Existem vários factores que precisam de ser analisados para uma compreensão mais ampla da transmissão do vírus HIV da gestante para a sua criança ^{30,79,82}.

A infecção pelo HIV em crianças está, antes de mais, relacionada com as condições económicas e opções de política de saúde do país. Sharland & Handforth ⁸³ estudaram o perfil da transmissão vertical em países ricos e pobres: em alguns países com alto poder financeiro verificou-se um grau de transmissão abaixo de 2%

contra mais de 30% para os países pobres. A baixa taxa dos primeiros é conseguida quando são disponibilizados tratamentos durante a gravidez e todas as condições clínicas para o diagnóstico do HIV.

Em 1994, o *French-American Paediatric AIDS Clinical Trials Study Group* ⁰⁷⁶, compilou resultados que demonstraram que a zidovudina é a escolha para a prevenção da transmissão vertical. Dois hospitais de Bangkok (Tailândia) realizaram um estudo para avaliar as gestantes seropositivas: a administração de zidovudina oral duas vezes ao dia demonstrou segurança e boa tolerância por parte das doentes que não amamentaram os seus bebés ⁸⁴.

Coutsoudis *et al.* ⁸⁵ após o seu estudo, realizado na África do Sul, sobre a influência da amamentação pelas mães portadoras do vírus, sugeriram que seja realizado um estudo aprofundado, abordando não somente a questão da transmissão do vírus como também os impactos sócio-culturais envolvidos nesta conduta.

Em 2001, Holmes & Kwarteng ⁸⁶ tentaram determinar os pontos fulcrais relativos à transmissão vertical da mãe para a criança na Ásia e no Pacífico, verificando que a SIDA tem um impacto na qualidade de vida da família e sobrevivência da criança.

Também em Bangkok, o efeito imediato da zidovudina em neonatos na profilaxia da transmissão vertical do vírus HIV do tipo I foi estudado por Sirinavin *et al.* ⁸⁷; todas as 136 mulheres que participaram no estudo contraíram o vírus pela via sexual entre 1991 e 1998. Foi demonstrado um elevado efeito protector do fármaco na transmissão das mães para seus filhos (AZT oral e injectável). O efeito, a curto prazo, dos regimes monoterapêuticos com zidovudina na prevenção da transmissão vertical em diferentes apresentações foi ensaiado, verificando-se que a alta efectividade do tratamento se deveu, em parte, à imediata e regular administração deste análogo de nucleosídeo. No mesmo país, em 2002, Sutthent *et al.* ⁸⁸ confirmaram o adiamento da progressão da doença quando fizeram uso da zidovudina.

No Hospital Universitário del Mar, em Barcelona, Rovira *et al.* ²⁴ tentaram determinar o grau de transmissão do vírus HIV da mãe para a criança em mulheres tratadas com AZT; cinquenta e duas mulheres grávidas que foram atendidas no período pré-natal e receberam alta desta unidade hospitalar participaram neste estudo. A percentagem de transmissão vertical determinada foi de 6,6%. Por outro lado, quando

as doentes não tinham acesso ou não faziam uso do anti-retroviral para prevenção, a transmissibilidade era da ordem de 14,3%.

O *HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study* é uma equipe de investigadores da Europa e USA que visa a reunião de dados obtidos em pacientes infectados pela via perinatal. Vários protocolos foram estudados no período de 1983 a 2002 na Europa e nos USA visando avaliar a eficácia da zidovudina e de outros anti-retrovirais no combate ao vírus do HIV. O grupo adoptou estratégias de incorporação de conhecimentos para evitar a transmissibilidade do vírus, tais como monitorização da SIDA através de ensaios laboratoriais e clínicos, vigilância epidemiológica do perfil da doença e actuação dos protocolos elaborados com seus respectivos medicamentos ⁸⁹.

Na Venezuela, Carneiro *et al.* ⁷⁴ implementaram a terapia anti-HIV de acordo com as diretrizes do protocolo 076, onde é sugerido o uso da zidovudina na transmissão vertical. Verificaram a importância da implementação da profilaxia para evitar ou diminuir o quadro de transmissibilidade da SIDA.

Olivero *et al.* ⁶⁰ estudaram a extensão e a cinética da passagem da zidovudina para a placenta humana, enquanto Collier *et al.* ⁷⁷ avaliaram os efeitos citotóxicos nessa mesma placenta. O mecanismo do fármaco foi avaliado pelo uso de células e marcadores enzimáticos. A zidovudina incrementou os níveis de espécies reactivas ao oxigénio, havendo um decréscimo da proliferação celular, e demonstrando ser tóxica para a mitocôndria. O AZT também elevou a actividade das enzimas glucoronidase, citocromo P1A e glutathione S transferase. Assim, foi concluído que a zidovudina altera o metabolismo enzimático em células placentárias humanas, havendo a necessidade de uma monitorização do fármaco para uma administração segura em gestantes.

Mattacks *et al.* ⁵² exploraram a hipótese de hipertrofia do tecido linfóide por depósitos de gorduras. Foi evidenciado que a composição e a quantidade da dieta podem oferecer um controle das interações locais entre os adipócitos e o tecido linfóide, minimizando desta forma os efeitos dos anti-retrovirais.

A zidovudina foi administrada a cada 12 h em crianças infectadas com o vírus do HIV. Bergshoeff *et al.* ⁹⁰ avaliaram o perfil plasmático do AZT nessas crianças a cada 8 e 12 h. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos com este estudo demonstraram que a cinética da zidovu-

dina não é estatisticamente diferente do perfil da administração de 8 em 8 h, sugerindo uma bioequivalência das referidas posologias.

Rivas *et al.* ⁶⁹ compararam variáveis hematológicas em 47 pacientes HIV positivo que iniciaram como escolha terapêutica a zidovudina, lamivudina e o lopinavir-ritonavir. Após 2 meses de tratamento mais de 63% dos doentes apresentavam um volume médio corpuscular normal entre 80 a 100 μm . Entretanto, após 4 meses, houve um aumento acima de 100 μm desta célula sanguínea. Por outro lado, reacções clínicas em crianças que foram expostas ao AZT durante o período perinatal foram evidenciadas por Benhammou *et al.* ⁹¹. Os resultados demonstraram dois tipos de desordens, uma assintomática, a hiperlactemia, e outra com sintomas neurológicos, consequência do uso prolongado, provocados por distúrbios bioquímicos.

No Brasil, desde o ano de 1996 foi decretado o acesso gratuito e universal aos medicamentos para o tratamento da SIDA a todos os doentes portadores do vírus HIV. Verificando que a distribuição dos medicamentos não garante a qualidade do tratamento é necessário monitorizar a resposta dos doentes à medicação, levando à implementação de uma política de saúde em todos os níveis pelo governo brasileiro.

Em 2006, Beitune & Duarte ⁹² realizaram o estudo do efeito dos anti-retrovirais administrados em 57 mulheres grávidas. Para analisar os efeitos hematológicos, amostras de sangue foram colhidas do cordão umbilical. Os esquemas terapêuticos incluindo a monoterapia com a zidovudina ou o tratamento medicamentoso triplo (zidovudina + lamivudina + nelfinavir) provocaram a redução do nível de hemoglobina. Enquanto, na região central do Brasil, a transmissão vertical representa 15,8% dos doentes infectados ⁹³, a região sul e sudeste apresenta uma tendência à redução da taxa de incidência de contaminação pelo HIV (<http://www.aids.gov.br>).

Em Itália, Fiore *et al.* ⁹⁴ descreveram mudanças nas características das mulheres HIV positivo e o impacto das estratégias para a prevenção da transmissão vertical. Desde 1985, mães infectadas e seus filhos tendo sido acompanhadas nos 23 centros europeus registrados de acordo com as normas do protocolo 076. Os autores verificaram que tem havido aumento de adesão para o uso da zidovudina na profilaxia materno infantil, tendo sido evidenciado um impacto positivo na prevenção desta patologia.

Bulterys ³⁰ avaliou o perfil da transmissão vertical nos Estados Unidos da América, onde

houve uma implementação de rotinas profiláticas utilizando a zidovudina como medicamento de escolha para fins de eliminação do contágio pelo HIV. Os dados demonstraram uma redução nas taxas de transmissibilidade.

Em países industrializados, os vários trabalhos realizados demonstram que há uma tendência de diminuição da contaminação pelo retrovírus. Em 2006, Newell¹⁷ descreveu esse perfil mundial e sumariou a terapia profilática anti-retroviral para prevenção da contaminação pela SIDA. Steain *et al.*⁹⁵ no mesmo ano, avaliaram a composição genética das mães e bebês no intuito de verificar se há possibilidade de selecção do vírus do HIV.

Partindo-se do pressuposto de que todas as pesquisas que têm sido realizadas podem oferecer uma verdadeira cooperação na luta contra a SIDA, bem como na diminuição das barreiras sócio-culturais entre países, a percepção crítica a respeito das necessidades de intercâmbios no mundo globalizado e a responsabilidade pela busca de soluções próprias, trará benefícios para a defesa da epidemia de HIV e SIDA.

CONCLUSÕES

Diversos estudos publicados demonstram a redução da transmissão vertical do HIV, por meio de intervenções preventivas, tais como: o uso de anti-retrovirais combinados promovendo a queda da transmissibilidade no final da gestação. As evidências descritas apontam a importância da promoção de intervenções medicamentosas que reduzam a carga viral materna e que propiciem a realização rápida do parto com adequada assistência mãe-filho, reforçando o facto de que todos os encontros com a gestante, parturiente ou puérpera representem oportunidades para a oferta de tratamento e que o uso da quimioprofilaxia com a zidovudina possa ser iniciado e, posteriormente, tenha continuidade. Em relação à criança, a terapia deve ser iniciada com a maior brevidade, se possível, ainda na sala de parto ou nas primeiras horas após o nascimento, e ser mantida conforme os protocolos vigentes aconselhados pelas entidades competentes. Para aumentar a efectividade das acções que vêm sendo realizadas, torna-se necessária a produção e a disseminação de informações visando a melhoria da atenção à transmissão vertical da mãe para a criança.

Agradecimentos. Com o apoio do Programa Alfan, Programa de bolsas de alto nível da União Europeia para América Latina, bolsa Nº E06D100103BR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kamali, F. (1993) *Clin. Invest.* **71**: 392-405.
2. Gray, J. (1997) *J. Hosp. Infect.* **7**: 181-98.
3. Greene, W.C. & B.M. Peterlin (2002) *Nat. Med.* **8**: 673-80.
4. Flexner, C. (2006) "Anti-retroviral Agents of HIV infection", en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", (McGraw-Hill ed.), págs.1273-314.
5. Shetty, A.K. & G. Powell (2003) *Semin. Ped. Infect. Dis.* **14**: 25-31.
6. World Health Organization (WHO) "HIV AIDS publications". [acesso em 25 de maio de 2007]. Disponível em URL: <http://www.who.int/hiv/pub/en>.
7. Connor, E.M., R.S. Sperling, R. Gelber, P. Kiselev, G. Scott, M. O'Sullivan, R. Vandyke, M. Bey, W. Shearer, R.L. Jacobson, E. Jimenez, E. O'Neil, B. Bazin, J. Delfraissy, M. Culnane, R. Combs, M. Elkins, J. Moye, P. Stratton & J. Balsley (1994) *N. Engl. J. Med.* **331**: 1173-8.
8. Boal, J.H., M.A. Plessinger, C.V. Reydt & R.K. Miller (1997) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **143**: 13-21.
9. Ioannadis, J.P., E.J. Abrams, A. Ammann, M. Bulterys, J.J. Goedert, L. Gray, B.T. Korber, M.J. Mayaux, L.M. Mofenson, M. Newell, D.E. Shapiro, J.P. Teglal & C.M. Wilfert (2001) *J. Infect. Dis.* **183**: 539-45.
10. Fisher, A.G., E. Collalti, L. Ratner, R.C. Gallo & F.W. Staal (1985) *Nature* **316**: 262-265.
11. Buchalla, C.M., R. Laurenti, A.F. Ribeiro, D.R. Nitri, C.E. Guarnieri, E.L. Carnaúba & M.A.C.C. Neves (1996) *Rev. Saúde Pública* **30**: 479-82.
12. Harrington, M. & C.C. Carpenter (2000) *Lancet* **355**: 2147-52.
13. Manavi, K. (2006) *Best Pract. Res. Clinic. Obstet. Gynaecol.* **20**: 923-40.
14. Taylor, G.P. (2005) *Medicine* **33**: 26-7.
15. Pacifici, G.M. (2005) *Earl. Hum. Dev.* **81**: 773-80.
16. Lindau, T., J. Jerome, K. Miller, E. Monk, P. Garcia & M. Cohen (2006) *Soc. Sci. Med.* **62**: 59-69.
17. Newell, M. (2006) *T. Roy. Soc. Trop. Med. H.* **100**: 1-5.
18. Ziegler, J.B. (1996) *Semin. Neonatol.* **1**: 127-39.
19. Manavi, K. (2006) *Best Pract. Res. Clinic. Obstet. Gynaecol.* **20**: 923-40.
20. Harlass, F.E. (1996) *Infect. Dis. Update* **3**: 58-62.
21. Richman, D.D. (1991) *Ann. Rev. Med.* **42**: 69-90.
22. Capparelli, E., N. Rakhmanina & M. Mirochnick (2005) *Semin. Fetal Neonat. M.* **10**: 161-75.
23. Fischl, M.A., C.B. Parker, C. Pettinelli, M. Wulf-

- sohn, M.S. Hirsch, A.C. Collier, D. Antoniskis, M. Ho, D.D. Richman, E. Fuchs, T.C. Merigan, R.C. Reichman, J. Gold, N. Steigbigel, G.S. Leoung, S. Rasheed & A. Tsiatis (1990) *N. Eng. J. Med.* **323**: 1009-14.
24. Rovira, M.T., M.T. Antorn, A. Payá, E. Castellanos, A. Mur & R. Carreras (2001) *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reproduct. Biol.* **97**: 6-49.
25. World Health Organization (WHO) (2006a) "Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach".
26. World Health Organization (WHO) (2006b) "Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access".
27. Pellegrin, J.L. (2004) *Méd. Maladies Infect.* **34**: S229-35.
28. Wainberg, M.A. (2004) *Drug Resist. Updates* **7**: 163-7.
29. Hankins, C. (2000) *Reprod. Health Matters* **8**: 87-92.
30. Bulterys, M. (2001) *Placenta* **22**: S5-12.
31. Braunwald, E., A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo & J.L. Jameson (2002) "Doença devida ao vírus da imunodeficiência humana (HIV): AIDS e distúrbios relacionados" en Harrison Medicina Interna, (Mac Graw Hill ed.), Vol. 1, págs.1963-2027.
32. Horwitz, J.P., J. Chua & M. Noel (1964) *Nucleosides: V. J. Org. Chem.* **29**: 2076-8.
33. Fischl, M.A., D.D. Richman, M.H. Grieco, M.S. Gottlieb, P.A. Volberding, O.L. Laskin, J.M. Leddom, J.E. Groopman, D. Mildvan, R.T. Schooley, G.G Jackson, D.T. Durack & D. King (1987) *N. Engl. J. Med.* **317**: 185-91.
34. Sethi, M.L. (1991) "Zidovudine", en "Analytical Profiles of Drug Substances", (Academic Press, ed.), págs.729-65.
35. Richman, D.D. (1991) *Ann. Rev. Med.* **42**: 69-90.
36. De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* **22**: 73-89.
37. Moffat, A.C., M.D. Osselton & B. Widdop (2004) "Clarke's Analysis of Drug and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material". Pharmaceutical Press, Londres, 1711-22.
38. The Merck Index (2006) Ed. Merck & Co. Inc.
39. The United States of Pharmacopeia USP 30 (2007), Ed. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, inc., MD.
40. Lam, N.P., P.E. Kennedy, P.F. Jarosinski & J.F. Gallelli (1991) *Am. J. Health Syst. Pharm.* **48**: 280-2.
41. Trissel, L.A. (2005) "Handbook on injectable drugs" Ed., American Society of Health-System Pharmacists, USA, págs. 1494-9.
42. Meltzer, M.S, D.R. Skillman, P.J. Gomas, D.C. Kalter & H.E. Gendelman (1990) *Ann. Rev. Immunol.* **8**: 169-94.
43. McLeod, G.X. & S.M. Hammer (1992) *Ann. Intern. Med.* **117**: 487-501.
44. Peter P. (2001) "Falhas das defesas do corpo: Síndrome de imunodeficiência adquirida", Ed. Artmed, Brasil, págs. 259-68.
45. Weller, I. (2003) "Imunodeficiência Secundária -, AIDS", en "Imunologia" (Harcourt Publishers Limited, ed.).
46. Dudley, M.N. (1995) *J. Infect. Dis.* **171**: S99-112.
47. Park, G.B. & A.K. Mitra (1992) *Pharm. Res.* **9**: 326-31.
48. Mirchandani, H.L. & Y.W. Chien (1995) *J. Pharm. Sci.* **84**: 44-8.
49. Sinko, P.J. & P. Hu. (1996) *Pharm. Res.* **13**: 108-13.
50. Walton, K., J.L. Dorne & A.G. Renwick (2001) *Food Chem. Toxicol.* **39**: 1175-90.
51. Hwang, D. (2000) Fatty acids and immune responses - a new perspective in searching for clues to mechanism. *Annu. Rev. Nutr.* **20**: 431-56.
52. Mattacks, C.A., D. Sadler & C.M. Pond (2003) *Comp. Biochem. Physiol.* **135**: 11-29.
53. Galinsky, R.E., B.L. Hoesterey & B.D. Anderson (1990) *Life Sci.* **47**: 781-8.
54. Ahmed, A.E., S. Jacob, J.P. Loh, S.K. Samra, M. Nokta & R.B. Pollard (1991) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**: 479486.
55. Li, X. & W.K. Chan (1999) *Adv. Drug Del. Rev.* **39**: 81-103.
56. Johnson, D.A. & G.L. Amidon (1988) *J. Theor. Biol.* **131**: 93-106.
57. Masereeuw, R., U. Jaehde, M.W. Langemeijer, A.G. Boer & D.D. Breimer (1994) *Pharm. Res.* **11**: 324-30.
58. Thomas, S.A. & M.B. Segal (1997) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **281**: 1211-8.
59. Bawdon, R.E., S. Sobhi & J. Dax (1992) *Am. J. Obstet. Gynecol.* **167**: 1570-4.
60. Olivero, O.A., R. Parikka, M.C. Poirier & K. Vähäkangas (1999) *Mutat. Res.* **428**: 41-7.
61. Florey, K. (1991) "Zidovudine", en "Analytical profiles of drug substances" (Academic Press, Inc. ed.), págs 729-57.
62. Veal, G.J. & D.J. Back (1995) *Gen. Pharmac.* **26**: 1469-75.
63. O'Shea, S., M. Newell, D.T. Dunn, M. Garcia-Rodriguez, I. Bates, J. Mullen, T. Rostron, K. Corbett, S. Aiyer, K. Butler, R. Smith & J.E. Banatvala (1998) *J. Med. Virol.* **54**: 113-7.
64. Mocroft, A., O. Kirkb, S.E. Bartonc, M. Dietrichd, R. Proenca, R. Colebundersf, C. Pradierg, A.D. Monforteh, B. Ledergerberberi & J.D. Lundgrenb (1999) *AIDS* **13**: 943-50.
65. Balint, G.A. (2001) *Pharm. Ther.* **89**: 17-27.
66. Capparelli, E., M. Mirochnick, W.M. Dankner, S. Blanchard, L. Mofenson, G.D. McSherry, H. Gay, G. Ciupak, B. Smith & J.D. Connor (2003) *J. Paediatric. v. january*: 47-52.

67. Capparelli, E., N. Rakhmanina & M. Mirochnick (2005) *Semin. Fetal Neonat. M.* **10**: 161-75.
68. Carr, A. & D.A. Cooper (2000) *Lancet* **356**: 1423-30.
69. Rivas, P., M. Górgolas & M.L.N. Fernández-Guerrero (2005) *Eng. J. Med.* **19**: 2141-2.
70. Jackson, J.B., P. Musoke, T. Fleming, L.A. Guay, D. Bagenda, M. Allen, C. Nakabiito, J. Sherman, P. Bakaki, M. Owor, C. Ducar, M. Deseyve, A. Mwatha, L. Emel, C. Duefield, M. Mirochnick, M.G. Fowler, L. Mofenson, P. Mioti, M. Gigliotti, D. Bray & F. Mmiro (2003) *Lancet* **362**: 859-68.
71. Lew, J.F. & M.G. Fowler (1998) *Trophoblast. Res.* **12**: 85-101.
72. Vitiello, M.A. & S.C. Smeltzer (1999) *J. Assoc. Nurses Aids Care* **10**: 41-7.
73. Babl, F.E., E.R. Cooper, B. Damon, T. Louie, S. Kharasch & J. Harris (2000) *Am. J. Emerg. Med.* **18**: 282-7.
74. Carneiro, M., A. Sánchez, P. Maneiro, W. Angelosante, C. Pérez & M. Vallee (2001) *Placenta* **22**: S13-8.
75. Johnson, S. (2001) *Med. Hypotheses* **56**: 409-10.
76. Coovadia, H.M., N.C. Rollins, R.M. Bland, K. Little, A. Coutsooudis, M.L. Bennish & M. Newell (2007) *Lancet* **369**: 1107-16.
77. Collier, A.C., R.J.A.B. Helliwell, J.A. Keelan, J.W. Paxton, M.D. Mitchell & M.D. Tingle (2003) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **192**: 164-73.
78. Hudson C.P., J. Moodley & A. Smith (2002) *Lancet Infect. Dis.* **2**: 115-9.
79. Hudson, C.P. (2005) *Lancet* **5**: 68.
80. Clavel, F. & A.J. Hance (2004) *N. Engl. J. Med.* **350**: 1023-35.
81. Melvin, J.A. & L.M. Frenkel (1997) *Molec. Med. Today* **3**: 242-5.
82. Vials, J.M. (1997) *Midwifery* **13**: 216-20.
83. Sharland, M. & J. Handforth (2005) *Medicine* **33**: 28-9.
84. Shaffer, N., R. Chuachoowong, P.A. Mock, W. Siriwasin, N.L. Young, T. Chotpitayasunondh, S. Chearskul, A. Roongsuthipong, P. Chinayon, J. Karon, T.D. Mastro & R.J. Simonds (1999) *Lancet* **353**: 773-80.
85. Coutsooudis, A., K. Pillay, E. Spooner, L. Kuhn & H.M. Coovadia (1999) *Lancet* **354**: 471-6.
86. Holmes, W. & T. Kwarteng (2001) *J. Clin. Vir.* **22**: 315-24.
87. Sirinavin, S., W. Phaupradit, S. Taneepanichskul, K. Atamasirikul, P. Hetrakul, A. Thakkintian & P. Panburana (2000) *Int. J. Infect. Dis.* **4**: 148-52.
88. Sutthent, R., K. Chokephaibulkit, D. Piyasujabul, N. Vanprapa, A. Roogpisuthipong & P. Chaisilwatana (2002) *J. Clin. Virol.* **25**: 47-56.
89. Paediatric European Network for Treatment of AIDS - PENTA 8 (2006) *Antiviral Therapy* **11**: 857-67.
90. Bergshoeff, A.S., P.L.A. Fraaij, C. Verweij, A.M.C Van Rossum, G. Verweel, N.G. Hartwig, R. De Groot & D.M. Burger (2004) *J. Antimicrob. Chemother.* **54**: 1152-4.
91. Benhammou, V., M. Tardieu, J. Warszawski, P. Rustin & S. Blanche (2007) *Env. Mol. Mutag.* **48**: 173-8.
92. Beitune, P.E. & G. Duarte (2006) *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reproduct. Biol.* **128**: 59-63.
93. Stefani, M.M.A., G.S.A. Pereira, J.A.B. Lins, K.C. Alcântara, A.A. Silveira, A.A. Viegas, N.C. Maya & A.H. Mussi (2007) *J. Clin. Virol.* **39**: 205-9.
94. Fiore, S., A.E. Semprinia, M. Ravizzaa, A. Bucerib, M.L. Muggiascac, B. Guerrad, A. Spinilloe & G. Pardi (2000) *Eur. J. Obst. Gynecol. Reproduct. Biol.* **91**: 149-53.
95. Steain, M.C., B. Wang & N.K. Saksena (2006) *J. Clin Virol.* **36**: 298-302.