RPDI
Setembro > Dezembro 2007 / Vol. 3 > N.º 3

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Prevenção da transmissão vertical do VIH-1 com esquemas terapêuticos contendo nelfinavir

Nelfinavir in the prevention of HIV-1 vertical transmission

/ **R. Marques** / **A. Ferreira** / **S. Silva** / **S. Silva** / **C. Piñeiro** / **R. Serrão** / **M. Moucho*** / **A. Sarmento**

Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de S. João. Porto
* Serviço de Ginecologia-Obstetrícia, Hospital de S. João, Porto

Correspondência:
Rui Marques
Serviço de Doenças Infecciosas
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4202-451 Porto
Telefone: 22 551 23 89
Fax: 22 551 22 16
e-mail: rmarques@hsjoao.min-saude.pt

/ Resumo

As estratégias de intervenção terapêutica na gestação para diminuir o risco da transmissão vertical do VIH têm tido sucesso significativo no controlo da SIDA pediátrica nos países desenvolvidos.

Para contribuir para a avaliação da segurança e eficácia na prevenção da transmissão vertical e na evolução da doença materna do uso, durante a gestação, de anti-retrovíricos, incluindo nelfinavir, foram estudadas 53 gestantes (idade média 29 anos), 27 doentes sem tratamento anti-retrovírico prévio e 26 mulheres que tinham previamente feito ou estavam submetidas a tratamento anti-retrovírico aquando da concepção. Na altura do parto 64% das gestantes tinham CV <200 cópias ARN-VIH /mL e contagem média de linfócitos CD4+ de 566/mm^3.

Os principais efeitos adversos foram: náuseas em seis (11%) e anemia em dez (19%) doentes, obrigando à interrupção do tratamento em três. Oito doentes, co-infectadas pelo vírus da hepatite C, tiveram toxicidade hepática, numa atingindo grau 4 de gravidade. Em duas doentes foi diagnosticada diabetes gestacional.

A cesariana electiva foi efectuada em 62% dos casos. Nenhuma das 54 crianças que nasceram foi infectada por VIH.

A administração durante a gestação de TAR baseado no NFV foi bem tolerada, segura e eficaz na melhoria do estado imunitário e virológico das mulheres e na prevenção da transmissão vertical.

Palavras-chave: nelfinavir, transmissão vertical, VIH

/ Abstract

The strategies of therapeutic intervention to minimize the risk of mother-to-child transmission of the HIV have been achieving a significant success in the control of pediatric AIDS in developed countries.

To evaluate the safety and efficacy, on the prevention of HIV vertical transmission and on the progression of the maternal disease, of the use during pregnancy of nelfinavir containing antiretroviral treatment regimens, 53 pregnant women were studied (mean 29 years of age), 27 were antiretroviral naïve and 26 had previously been exposed to antiretroviral drugs or were on treatment at conception. At the time of delivery 64% of the women had a viral load <200 RNA-VIH copies/mL and a mean CD4+ cell count of 566 cells/mm^3.

Nausea in sixteen (11%) and anaemia in ten (19%) patients, leading to treatment interruption in three, were the main adverse events. Eight patients, co-infected

with hepatitis C virus, had hepatic toxicity, in one of grade 4. Two patients had a diagnosis of gestational diabetes.
An elective caesarean section was performed in 62% of the cases. None of the 54 children born was HIV-infected.
Nelfinavir based antiretroviral regimens administered during pregnancy were well tolerated, safe and effective in improving the women's immunological and virological status and in preventing HIV vertical transmission.

Key words: *nelfinavir, vertical transmission, HIV*

/ Introdução

Os esquemas actuais de tratamento anti-retrovírico (TAR) permitem obter a supressão sustentada da replicação vírica, com consequente reconstituição e preservação imunológica. Da sua aplicação clínica tem resultado significativa redução da morbilidade e da mortalidade associadas à doença por VIH [1-3].

A intervenção terapêutica efectuada durante a gestação para diminuir o risco da transmissão mãe-filho do vírus é eficaz e tem vindo a ter profunda repercussão na evolução da SIDA pediátrica nos países desenvolvidos [4-8], confirmando ser um dos maiores sucessos na luta contra a SIDA. O benefício deste tratamento na saúde materna e na minimização da transmissão vertical permite que as mulheres infectadas pelo VIH possam usufruir de opções reprodutivas razoavelmente seguras.

Neste estudo procuramos estudar a eficácia e as complicações para a mulher do uso, durante a gestação, de um esquema de TAR, composto por nelfinavir (NFV) - fármaco inibidor da protease (IP), categoria B na gestação pela classificação da *Food and Drug Administration* (FDA) [8], associado a dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NITR).

/ Métodos

Estudo prospectivo das grávidas infectadas pelo VIH-1 submetidas a TAR contendo NFV e dos seus filhos, seguidas no Serviço de Doenças Infecciosas e no Serviço de Obstetrícia do Hospital de S. João no período que decorreu entre 1998 e Dezembro de 2005. O esquema de TAR foi composto por dois NITRs e NFV, prescrito na dose habitual de 1250 mg cada 12 horas, tendo as doentes sido aconselhadas a tomar a medicação juntamente com uma refeição para optimizar a absorção do fármaco. As grávidas foram subdivididas em 2 grupos, consoante a exposição prévia a TAR.

Foram considerados dados demográficos e epidemiológicos, os resultados dos estudos imunológicos, virológicos, hematológicos e bioquímicos obtidos antes do início da TAR e durante a gestação (geralmente com frequência trimestral), e, ainda, os dados referentes aos efeitos adversos maternos atribuídos à medicação, tipo de parto, idade gestacional e peso do recém-nascido.

Na avaliação da toxicidade hepática, a elevação das transamínases foi classificada em graus de gravidade da seguinte forma: Grau 1 = 1,25-2,5 vezes o valor superior do normal; Grau 2 > 2,5-5,0 vezes o valor superior do normal; Grau 3 > 5,0-10,0 vezes o valor superior do normal; Grau 4 >10 vezes o valor superior do normal [9].

Foi considerada como electiva a cesariana efectuada antes da rotura das membranas e antes do início do trabalho de parto, por indicação obstétrica ou às 38 semanas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

A todos os recém-nascidos foi administrada zidovudina (segundo protocolo PACTG 076) nas primeiras 6 semanas de vida. O estado da criança relativamente à infecção por VIH foi definido segundo os critérios dos *Centers for Disease Control* (CDC), sendo as crianças assintomáticas, com pelo menos dois estudos virológicos por PCR (ARN e ADN) negativos, um dos quais obtido após os 4 meses de idade, consideradas não infectadas [10, 11].

Todas as mulheres foram aconselhadas a não amamentar, tendo a lactação sido inibida com bromocriptina.

/ Resultados

Cinquenta e cinco mulheres caucasianas foram submetidas a TAR com combinações contendo NFV durante a gestação; duas foram excluídas do estudo por terem abandonado o seguimento; em duas não existem dados dos recém-nascidos por o parto ter ocorrido noutra instituição.

As 53 doentes tinham idade média de 29±6 anos (var: 15-39). O factor de risco de aquisição da infecção por VIH foi sexual em 37 (70%) e sanguínea – toxicodependência – em 16 (30%).

Na **Tabela 1** estão resumidas as características demográficas e clínicas aquando da confirmação da gravidez. Nas 27 (51%) doentes sem TAR prévio, a carga vírica (CV) média era de 33562±36004 cópias ARN-VIH/mL, com mediana de 24450 cópias ARN-VIH/mL; a média dos linfócitos CD4+ era de 484±212/mm^3 (var: 46-894), com mediana de 451/mm^3; três tinham <200 mm^3. Nestas o TAR foi iniciado em média às 21±8 semanas (var: 12-35) de gestação.

Nas 26 mulheres que tinham feito previamente ou estavam submetidas a TAR aquando da concepção, a CV média era de 39231±44610 cópias ARN-VIH /mL, com mediana de 24400 cps/mL; a média dos

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS NO INÍCIO DO TRATAMENTO

	Naïves (n=27) n (%)	TAR prévio (n=26) n (%)
Idade (média)	28±7 (var: 15-39)	30±4 (var: 22-39)
Semanas de gestação (média, variação)	21±8 (12-35)	17±5 (0-32)
CV inicial * (média, desvio padrão, mediana e variação; cps/mL)	33562±36004 24450 (674-168000)	39231±44610 24400 (259-175000)
CD4+ inicial * (média, desvio padrão, mediana e variação; mm³)	484±212 451 (46-894)	418±275 400 (26-1250)
CD4+ inicial *>250/mm³ CD4+ inicial *>200/mm³	24 (89) 24 (89)	18 (69) 21 (81)
Co-infecção por vírus da hepatite C	9(33)	14(54)
SIDA	2 (7)	6 (23)

* No diagnóstico da gravidez

linfócitos CD4+ era de 418±275/mm³ (var: 26-1250), com mediana de 400/mm³; cinco tinham <200/mm³. Em oito destas 26 doentes o TAR foi mantido sem interrupção (em cinco o IP/ não-NITR foi substituído por NFV); nas restantes 18 o TAR foi reinstituído entre as 11 e as 32 semanas de gestação.

Em 51 (96%) das doentes o esquema terapêutico continha zidovudina e lamivudina (AZT+3TC), sendo as associações estavudina e didanosina (d4T+ddI) e zidovudina e didanosina (AZT+ddI) utilizadas em uma doente cada.

Os efeitos adversos registados foram náuseas em seis (11%) doentes, sem necessidade de suspender o esquema terapêutico, e anemia em dez casos (19%). Nestes, o tratamento foi interrompido em três doentes, tendo o AZT sido substituído por d4T em duas e por ddI em uma.

No decorrer do tratamento verificaram-se elevações das transaminases em oito casos, todos em mulheres co-infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC) (**Tabela 2**), em uma das quais atingiu o grau 4 de gravidade. Uma das gestantes, com alterações de grau 1, estava submetida, concomitantemente, a tratamento anti-retrovírico e anti-bacilar.

Em cinco casos, quatro dos quais mulheres co-infectadas pelo VHC, tinham-se registado alterações da função hepática de grau 1 nas primeiras semanas de gestação e anteriores ao início do TAR instituído. Em todas, os valores enzimáticos normalizaram no decorrer da terapêutica.

Os resultados da determinação periódica da glicemia em jejum foram normais durante o seguimento de todas as doentes. Seis gestantes tiveram teste de O'Sullivan positivo (glicemia >140 mg/dL em amostras de sangue colhidas 60 minutos após administração oral de 50 g de glicose); em duas destas mulheres foi diagnosticada diabetes gestacional, com base na positividade de prova de tolerância oral à glicose.

Na altura do parto a CV média era de 5759±8989 cópias ARN-VIH/mL, com mediana de 1430 cópias ARN-VIH /mL; em 34 (64%) gestantes a CV plasmática era <200 cópias ARN-VIH /mL. A média dos linfócitos CD4+ era de 566±274/mm³ , com mediana de 609/mm³ (var: 63-1569); em seis doentes a contagem de linfócitos CD4+ permaneceu <200/mm³ (**Tabela 4**).

Nasceram 55 crianças: cinquenta e quatro nados-vivos, dos quais quatro crianças produto de duas gravidezes gemelares, e um nado-morto (feto com idade gestacional de 37 semanas, imaturidade placentária com hemorragia pulmonar maciça consequente a anóxia aguda, sem anomalias de desenvolvimento. Neste caso, a mãe estava sob tratamento anti-retrovírico desde as 11 semanas de gestação com zidovudina, lamivudina e nelfinavir). Dos 51 nados-vivos em que se obtiveram dados relativos ao período neo-natal, 9 (18%) eram pré-termo e destes 2 tinham idade gestacional inferior a 34 semanas. Quatro recém-nascidos (8%) tiveram restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) (**Tabela 3**).

TABELA 2 – TOXICIDADE HEPÁTICA

Naïve	Co-infecção	Máxima (semanas gestação)	Máxima (semanas de TAR)	Grau de elevação da ALT
S	VHC	16	4	2
S	VHC	34	8	2
S	VHC	37	12	4
S	VHC	12-18	12*	1
S	VHC	32	16	3
N	VHC	12	1	1
N	VHC	25	2	1
N	VHC	24	24	1

* Tratamento anti-retrovírico e tratamento para tuberculose concomitante

TABELA 3 – TEMPO DE EXPOSIÇÃO AO NELFINAVIR, IDADE GESTACIONAL E PESO AO NASCER

Tempo de exposição ao nelfinavir	Idade gestacional <37 semanas (prematuridade) n (%)	Restrição de Crescimento Intra-uterino (RCIU) n (%)
Total	9/51 (18)	4/51 (8)
1º trimestre	0	2 (4)
2º trimestre	7 (14)	2 (4)
3º trimestre	2 (4)	0

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS E IMUNOLÓGICAS NO PARTO

	n (%)
CV <200 cps/mL	34 (64)
CV* (média, desvio padrão, mediana e variação; cps/mL)	5759±8989 1430 (233-30100)
$CD4^+$ >500/mm^3	34 (64)
$CD4^+$ (média, desvio padrão, mediana e variação; mm^3)	566±274 609 (63-1569)

* doentes com CV>200 cps/mL

A cesariana electiva foi efectuada em 33 (62%) mulheres.

Todas as crianças cumpriram, sem interrupções, o esquema pós-natal de administração da zidovudina durante seis semanas.

Nenhuma criança foi amamentada.

Nenhuma das 54 crianças foi infectada pelo VIH.

/ Discussão

A magnitude da viremia ou carga vírica materna tem sido demonstrado, em múltiplos estudos, ser um factor determinante *major* para a transmissão vertical do VIH [12-14]. Embora possa ocorrer em mulheres com cargas víricas abaixo do limite de detecção, o risco de transmissão mãe-filho parece ser extremamente baixo [4,15,16]. A supressão virológica, ou a redução da replicação vírica para valores <1000 cópias ARN-VIH /mL, associa-se a uma menor transmissibilidade do VIH-1 e poderá ser determinante na diminuição da necessidade de efectuar a cesariana electiva para reduzir o risco de transmissão vertical do vírus, com consequente minimização dos riscos anestésicos e infecciosos pós-operatórios. Neste estudo, 64% das mulheres tinham carga vírica <200 cópias ARN-VIH /mL na data do parto (ou próximo desta). A carga vírica média das restantes doentes (todas tendo iniciado, ou re-iniciado, TAR < 16 semanas antes da análise) era de 5759 cópias ARN-VIH /mL.

A todas as mulheres com a última determinação da carga vírica anterior ao parto superior a 200 cópias ARN-VIH/mL foi efectuada cesariana electiva. Nenhuma gestante transmitiu o VIH aos filhos.

A repercussão favorável do tratamento na atenuação/supressão da replicação vírica tem também profunda importância para a evolução da doença materna, conforme verificamos neste estudo, em que o benefício imunológico se traduziu numa subida média dos linfócitos CD4+ de 114/mm^3.

Na posologia utilizada de 1250 mg cada 12 horas e administrado com alimentos, o NFV parece atingir, consistentemente, concentrações plasmáticas adequadas na mulher grávida [8, 17].

O tratamento foi, de um modo geral, bem tolerado. A ocorrência de náuseas e vómitos, associados à maior parte dos fármacos anti-retrovíricos, pode ser particularmente problemática durante a gestação, perturbando a qualidade de vida e dificultando a adesão ao tratamento. As náuseas ou vómitos registados em 11% das doentes foram de intensidade ligeira/moderada e não obrigaram à suspensão do tratamento em nenhum caso. Diarreia, o efeito gastrointestinal mais comum associado ao NFV [18], não foi registada em nenhuma doente, possivelmente devido à tendência à obstipação durante a gravidez.

Neste estudo, dez doentes desenvolveram anemia, mas apenas em três casos com nível de gravidade que impôs a interrupção do tratamento. *A posteriori* a substituição do AZT pelo d4T ou ddI conduziu à rápida correcção dos parâmetros hematológicos. A anemia e/ou a neutropenia podem ocorrer em 5-10% dos doentes submetidos a tratamento com AZT [18], pelo que o controlo analítico é particularmente importante na gestação. Apesar disso, está recomendado que, sempre que possível, o AZT seja um dos nucleósidos a ser utilizado no esquema terapêutico durante a gravidez, dada a sua demonstrada eficácia na redução da transmissão vertical do VIH [8,12].

Quase todos os IPs têm sido associados à ocorrência de perturbações do perfil glicémico em alguns doentes [19-21], com desenvolvimento de hiperglicemia, diabetes mellitus ou agravamento de diabetes mellitus pré-existente. Dada a particular susceptibilidade para diabetes mellitus durante a gestação é aconselhado efectuar um controlo assíduo da glicemia nas grávidas sob tratamento com IPs [8]. Neste estudo foi diagnosticada diabetes gestacional em duas mulheres e seis doentes tiveram valores alterados das glicemias na prova de rastreio.

A maioria dos fármacos anti-retrovíricos são, potencialmente, hepatotóxicos. Na mulher grávida ou com contagem de linfócitos CD4+ >250/mm^3, a nevirapina parece ter especial risco de toxicidade sobre o fígado, pelo que não se aconselha a sua inclusão no esquema de TAR [8, 22]. Nos doentes co-infectados pelos vírus da hepatite B e/ou da hepatite C o risco de efeito hepatotóxico dos anti-retrovíricos está substancialmente aumentado [23-25]. Neste estudo, o esquema de TAR contendo nelfinavir, administrado durante a gestação, demonstrou baixo potencial de hepatotoxicidade, conquanto no decorrer do tratamento se tivessem verificado elevações das transaminases em oito doentes, todas co-infectadas pelo VHC. Porém, apenas num caso com disfunção hepática grave (grau 4), que surgiu após cerca de 18 semanas de terapêutica e já perto do termo da gestação, impondo a suspensão do tratamento. Nas restantes doentes o tratamento prosseguiu sem interrupção.

Publicações recentes sugerem que o TAR durante a gestação está associado a um risco mais elevado de prematuridade e baixo peso ao nascer [26, 27]. Nos resultados apurados neste estudo verificou-se uma taxa global de 18% de prematuridade e de 8% de restrição de crescimento intra-uterino. Contudo, isso não se traduziu em acréscimo de morbilidade ou mortalidade. Também não foram registadas anomalias congénitas.

Neste estudo, a administração durante a gestação de esquemas de TAR baseados no nelfinavir foi bem tolerada, segura e eficaz na melhoria do estado imunitário e virológico das mulheres e na prevenção da transmissão vertical do VIH.

Nota acrescentada em provas

Por ter sido detectada uma substância contaminante genotóxica (mesilato de etilo) em alguns lotes de nelfinavir, foi suspenso o uso do fármaco na Europa no início de Junho de 2007. O Comité Científico de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) aconselha a vigilância e monitorização das pessoas expostas ao fármaco, nomeadamente grávidas e

crianças, incluindo as expostas *in utero*. Este mesmo Comité recomendou a reintrodução da licença de comercialização do nelfinavir, em 20 de Setembro de 2007, após correcção das deficiências identificadas no sistema de produção do fármaco.

/ Bibliografia

1. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. **Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1**. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352 (9142):1725-30

2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection**. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338 (13):853-60

3. Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, et al. **Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality**. *J Infect Dis* 1999; 179 (3):717-20

4. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. **Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission**. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2002; 29 (5):484-94

5. Fiscus SA, Adimora AA, Funk ML, et al. **Trends in interventions to reduce perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission in North Carolina**. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:664-8

6. European Collaborative Study. **HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986**. *AIDS* 2001; 15 (6): 761-70

7. 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). 11th CROI 2004; Abstract 99

8. Public Health Service Task Force **Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States**. October 12, 2006; aidsinfo.nih.gov/

9. **National Institute of Allergy and Infectious Diseases Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events**. Publish date 2004. www3.niaid.nih.gov/research/resources/

10. **1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age**. MMWR 43 (RR-12); 1-10, 1994

11. Nielsen K, Bryson YJ: **Diagnosis of HIV infection in Children**. *Pediatric Clin* N Am 47:39-63, 2000

12. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. **Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine**. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999; 341 (6):385-93

13. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. **Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission**. *N Engl J Med* 1999; 341 (6):394-402

14. **The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one**. *AIDS* 1999; 13 (11):1377-85

15. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. **Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women**. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (5):641-6

16. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. **Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1**. *JAMA* 2001; 285 (16):2083-93

17. Bryson Y, Stek A, Mirochnick M, et al. **For the PACTG 353 Team. Pharmacokinetics, antiviral activity and safety of nelfinavir (NFV) in combination with ZDV/3TC in pregnant HIV-infected women and their infants**: PACTG 353 Cohort 2. 9th CROI, 2002. Abstract 795-W

18. Carr A, Cooper DA. **Adverse effects of antiretroviral therapy**. *Lancet* 2000; 356:1423-30,

19. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. **The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy**. *J Biol Chem* 2000; 275: 2051-4

20. Grinspoon S. **Mechanisms and strategies for insulin resistance in *AIDS***. Clin Inf Dis 200; 337(Suppl 2): S85-90

21. Noor M, Grasela D, Parker R, et al. **The effect of atazanavir versus lopinavir/ritonavir on insulin-stimulated glucose disposal in healthy subjects**. 11th CROI 2004; Abstract 702

22. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, et al. **Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy**. Results from PACTG 1022. *J AIDS* 2004; 36:772-6

23. Sulkowsky MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. **Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection**. *JAMA* 2000; 283: 74-80

24. den Brinker, Wit FWNM, Wertheim-van Dillen PME, et al. **Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection**. *AIDS* 2000; 14: 2895-902

25. Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V. **Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy**. *AIDS* 1998; 12: 1256

26. Tookey P, Townsend CL, Cortina-Borja M, et al. **Antiretroviral therapy and pregnancy outcome: UK/Ireland surveillance data 1990-2004**. Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2004; Abstract PL11.3,

27. Thorne C, Patel D, Newell ML for European Collaborative Study . **Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe**. *AIDS* 2004; 18:2337-9