

Estratégias que reduzem a transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana tipo 1

Strategies to avoid vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1

Geraldo Duarte¹, Silvana Maria Quintana², Patricia El Beitune³

RESUMO

O conhecimento dos fatores ou situações que influenciam a transmissão vertical (TV) do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) levou à adoção de estratégias com redução de taxas ao longo dos anos: de 40% para menos de 3% na atualidade. Um dos maiores avanços foi o uso profilático da zidovudina (AZT), administrada durante o pré-natal (via oral), no período anteparto (via endovenosa) e ao recém-nascido (via oral). Esta intervenção reduz a TV do HIV-1 em 68%, fazendo com que seja considerada a estratégia isolada de maior efetividade. Na seqüência cronológica dos avanços, observou-se que a carga viral elevada é o principal indicador do risco para esta forma de transmissão. Como o AZT não reduz a carga viral e não consegue controlar a taxa residual observada na TV do HIV-1, a utilização dos esquemas profiláticos utilizando três anti-retrovirais foi objetivamente impulsionada. Completando o ciclo das estratégias obstétricas de maior impacto na redução da TV do HIV-1 está a cesárea eletiva, cuja efetividade está ligada à observação dos critérios de sua indicação: carga viral aferida após a 34ª semana de gravidez apresentando contagem maior que 1000 cópias/mL, gestação com mais de 38 semanas confirmada por ultra-sonografia, membranas corioamnióticas íntegras e fora de trabalho de parto. Nos casos em que a via de parto tem indicação obstétrica, deve ser lembrado que a corioamniorrexe prolongada, manobras invasivas sobre o feto, parto instrumentalizado e a episiotomia são situações que devem ser evitadas. Das intervenções pós-natais consideradas importantes para a redução da TV do HIV-1 são apontadas a recepção pediátrica (deve ser efetivada por profissional treinado evitando microtraumatismos de mucosa nas manobras aspirativas), utilização do AZT neonatal (por período de seis semanas) e a amamentação artificial. Especial atenção deve ser dispensada às orientações para as nutrizes para evitar a infecção aguda pelo HIV-1 neste período, o que aumenta sobremaneira as taxas de TV desse vírus.

PALAVRAS-CHAVE: Transmissão vertical de doença; HIV-1; Intervenções; Agentes anti-HIV; Cuidado pré-natal; Cesárea

ABSTRACT

Knowledge about the factors or situations that influence the vertical transmission (VT) of human immunodeficiency type 1 (HIV-1) has led to the implementation of strategies which have promoted a rate decline along the years, from 40% to less than 3% nowadays. One of the major advances in the area has been the prophylactic administration of zidovudine (AZT), in the prenatal phase (oral route), in the predelivery phase (intravenous route) and to the newborn (oral route). This intervention may reduce HIV-1 VT 68%, thus being the most effective isolated strategy used so far. In the chronological sequence of advances, it has been observed that a high viral load is the main risk indicator for this type of transmission. As AZT does not reduce the viral load and does not control the residual rate observed in HIV-1 VT, the use of prophylactic schemes using three antiretroviral drugs has been encouraged. Elective caesarean section completes the range of obstetric strategies with major impact on the reduction of HIV-1 VT. Its effectiveness is linked to the observation of the criteria for its indication: viral load assessed after the 34th week of pregnancy with levels over 1000 copies/mL, gestation over 38 weeks confirmed by ultrasonography, intact chorioamniotic membranes, and performed before labor has started. In cases where normal delivery is indicated, it should be remembered that prolonged chorioamniorrhesis, invasive manipulation of the fetus, delivery with instruments and episiotomy are situations to be avoided. Among the postnatal interventions considered important for the reduction of HIV-1 VT are: pediatric reception (this should be done by trained professionals, avoiding microtraumas in the mucosa during the sucking maneuvers, use of neonatal AZT (for a period of six weeks) and bottle feeding. Special attention should be given to the orientation for the mother, in order to prevent acute infection by HIV-1 in this period, what would markedly increase virus VT rate.

KEYWORDS: Disease transmission, vertical; HIV-1; Interventions; Anti-HIV agents; Prenatal care; Cesarean section

1 Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto-São Paulo, Brasil

2 Professora Doutora do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto-São Paulo, Brasil

3 Pesquisadora de Pós-Doutorado em Ginecologia e Obstetria na London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres-Inglaterra.

Correspondência: Geraldo Duarte

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Avenida Bandeirantes, 3900 - 14049-900 - Ribeirão Preto - SP - Fone: (16) 602-2804 - e-mail: gduarte@fmrp.usp.br

Introdução

Ao longo dos últimos vinte anos o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), vem impondo desafios, dentre os quais o controle da sua transmissão vertical (TV) e a redução dos agravos à saúde materna. Notável avanço foi verificado na possibilidade de identificar e reconhecer situações ou fatores que aumentam as taxas de TV do HIV-1, seja durante a gravidez, no momento do parto ou no período neonatal¹. A importância do reconhecimento e identificação dos fatores de risco para a TV desse vírus transcende sua aplicação imediata, visto que, além de permitir a adoção de condutas visando o controle dos fatores passíveis de intervenção, estimula a pesquisa na busca de respostas para aquelas situações ainda sem estratégias assistenciais definidas.

Estratégias que reduzem a transmissão vertical do HIV-1

Determinar os períodos de maior probabilidade da TV do HIV-1 e conhecer os fatores que aumentam as chances de sua ocorrência são exercícios de lógica simples, permitindo a adoção de estratégias específicas que sabidamente reduzem a transmissão mãe-filho deste vírus. Apesar das provas de que a ocorrência da TV do HIV-1 possa efetivar-se em três períodos distintos (durante a gestação, periparto e pós-natal), ainda não se definiu a contribuição exata de cada um deles, mas não existem dúvidas de que o período periparto seja o mais importante²⁻⁵. O sucesso na redução da TV desse vírus é diretamente proporcional à capacidade de implementação não apenas das intervenções no período periparto, mas da implementação do conjunto de intervenções já conhecidas para esta finalidade, independente do período gestacional em que serão adotadas¹.

Identificação de gestantes portadoras do HIV-1

Após vários anos de resistência à identificação sorológica das gestantes portadoras do HIV-1, parece haver consenso para generalizar essa medida, permitindo atendimento pré-natal diferenciado a estas mulheres e adoção de uma série de intervenções que, seguramente, resultam em benefícios maternos e perinatais, incluindo a redução da TV do HIV-1^{6,7}. Sem saber quais pacientes precisam deste tipo de abordagem é impossível

vel viabilizar tais estratégias. Esta talvez seja a principal medida, deflagrando o processo com a identificação das gestantes portadoras do vírus. Reiteradas vezes, este tem sido o apelo das principais representações de ginecologistas em todo o mundo, a exemplo do *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)⁸.

A utilização de questionários estruturados na tentativa de identificar gestantes infectadas ou expostas ao risco de infecção pelo HIV-1, por melhores que sejam, apresenta falhas que os inviabilizam. A caracterização do risco em puérperas, realizada com o uso de questionário estruturado e do exame físico, apresentou sensibilidade de apenas 54,5%, embasando cientificamente a necessidade de buscar alternativas mais eficientes para identificação destas gestantes, como o exame sérico materno⁹. Hoje, a pesquisa sorológica da infecção assintomática tem sido a regra no atendimento pré-natal na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, apresentando vantajosa relação custo/benefício¹⁰. No entanto, a anamnese é útil quando consegue detectar situação ou comportamento que envolve algum risco de exposição ao vírus, tanto nas pacientes contaminadas como naquelas soronegativas. Nas duas situações é imperativo orientar o afastamento (ou controle) dessas situações de risco, evitando a reexposição ao vírus e a fase aguda da infecção durante a gravidez ou no período de amamentação. Atualmente, a infecção pelo HIV-1 durante a gravidez deve ser pesquisada com intervalo de três meses¹¹.

Outro importante recurso de triagem da infecção pelo HIV-1 pode ser utilizado no momento em que a gestante chega na maternidade em trabalho de parto, utilizando o teste de diagnóstico rápido dessa infecção. Esta é técnica de simples execução, elevada sensibilidade e especificidade adequada para esta finalidade. Permite que a gestante não testada no pré-natal, portanto sem uso de anti-retrovirais, tenha acesso à zidovudina (AZT) endovenosa durante o trabalho de parto e seu recém-nascido possa utilizar este fármaco no período neonatal. Além disso, permite orientar para o aleitamento artificial, evitando-se a forma natural, importante fonte de contaminação para estas crianças^{12,13}.

Em reunião realizada pelo Programa Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde do Brasil para definir estratégias visando a redução da TV do HIV-1 (final de novembro de 2005), definiu-se que o ELISA utilizado para identificar a gestante portadora da infecção HIV-1 estaria liberado para ser realizado em duas oportunidades durante a gravidez, o primeiro exame no início e um segundo exame no terceiro trimestre gestacional. Em comunidades em que o acesso ao ELISA de último trimestre for difícil, estaria liberado, excepcionalmente, o teste de diagnóstico rápido dessa infecção.

Controle dos fatores maternos

Sem dúvidas, a estratégia mais eficiente (não única) para reduzir a TV do HIV-1 é a redução da carga viral. Apesar da importância das intervenções que contemplam a adoção de medidas gerais na redução da TV do HIV-1, o maior impacto foi obtido com o uso profilático do AZT no protocolo ACTG 076¹⁴. Considera-se que a não-utilização deste medicamento durante o pré-natal, durante o trabalho de parto e no período pós-natal seja um dos fatores mais importantes para ocorrência de falha do controle da transmissão perinatal do HIV-1^{15,16}. Entretanto, os casos de falha do AZT e o potencial risco de mutagênese e carcinogênese em animais aumentam a pressão para uso de outros anti-retrovirais como profiláticos da TV do HIV-1⁷.

Os benefícios adicionais do uso combinado de medicações anti-retrovirais na redução da TV do HIV-1 vêm estimulando gradativamente a sua utilização em todo o mundo^{7,17}. Alguns autores já utilizam o esquema triplice para profilaxia, mas até o momento, ainda não há consenso a este respeito, principalmente por causa dos efeitos colaterais dos mesmos. Os processos anêmicos fetais, aumento do lactato e as disfunções mitocondriais sobressaem dentre os efeitos colaterais decorrentes da exposição intra-uterina aos inibidores da transcriptase reversa¹⁸⁻²⁰. Felizmente, as alterações mitocondriais são raras, mas o seu prognóstico é extremamente desfavorável. Dos efeitos fetais indesejáveis referentes ao uso dos inibidores da protease, os mais relatados são a prematuridade e a restrição de crescimento intra-útero^{21,22}, mas existem discordâncias²³. Recentemente, foi relatada também a ocorrência de insulinoopenia neonatal em crianças nascidas de mães que utilizaram estes fármacos durante a gravidez²⁴.

Dentre os efeitos colaterais maternos decorrentes do uso dos anti-retrovirais são citadas as alterações gastrointestinais, hepáticas, pancreáticas e anemia²¹. Adicionalmente, com o uso dos inibidores da protease observam-se as dislipidemias e as alterações sobre o metabolismo glicídico, tanto experimental quanto em gestantes, predispondo ao diabetes gestacional^{25,26}. Potencialmente, a gestante pode apresentar todos os efeitos colaterais que já foram observados em adultos, como também, as alterações mitocondriais, lipoatrofia e acidose láctica observadas com uso também dos inibidores da transcriptase reversa²⁷. Visão objetiva sobre a utilização de anti-retrovirais durante a gravidez aponta para a importância da vigilância constante sobre a ocorrência dos efeitos colaterais, mas estes são claramente compensados pelos efeitos positivos na redução da TV do HIV-1²⁸. Entretanto, entendemos que isto não isen-

ta os pesquisadores dedicados ao estudo deste tópico da responsabilidade de buscarem alternativas realmente seguras para definitivo controle dessa forma de transmissão do HIV-1.

Do ponto de vista prático, após a 14ª semana de gestação está indicado o uso de anti-retrovirais profiláticos para reduzir a TV do HIV-1, devendo ser instituído tão logo as provas laboratoriais de função hepática autorizem o seu início. Até novembro de 2005, as orientações da Coordenação do Programa de DST/AIDS do Ministério da Saúde do Brasil (constantes na maioria dos protocolos assistenciais do país) indicavam que, para gestantes assintomáticas e com carga viral inferior a 10.000 cópias/mL, indicava-se apenas profilaxia da TV do HIV-1 com AZT (600 mg/dia via oral, divididas em duas ou três tomadas). A indicação de usar três anti-retrovirais durante a gestação, na realidade, não era indicação profilática e, sim, terapêutica. Por este motivo o uso dos anti-retrovirais não era suspenso no puerpério, visto que estas pacientes já preenchiam o critério de tratamento⁶. Para os esquemas oficiais dos Estados Unidos da América, o limite de carga viral para indicar apenas profilaxia é de 1.000 cópias/mL⁷. Acima desta cifra, indicam profilaxia com múltiplas drogas, geralmente AZT, lamivudina (3TC) e nelfinavir (NFV). A grande mudança efetivada na reunião do Programa Nacional de DST/AIDS realizada em novembro de 2005 foi de que nenhuma gestante fará uso de monoprofilaxia com AZT. Acreditam que já existem dados suficientes indicando que, para reduzir ao máximo a TV do HIV-1, é necessário que a carga viral fique indetectável, objetivo que não era alcançado com uso isolado do AZT, visto que este fármaco não reduz a carga viral.

No Quadro 1 encontra-se sinopse dos antiretrovirais já comercializados, com seus possíveis efeitos colaterais e sua classificação para uso na gravidez segundo o *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América⁷. Os esquemas de anti-retrovirais preferidos para uso durante a gravidez associam dois inibidores da transcriptase reversa com um inibidor da protease. Se a paciente estiver sendo tratada para a infecção por HIV-1, não se aconselha parar o tratamento por causa da gravidez, apenas adequá-lo. Se o AZT não faz parte do esquema utilizado, sugere-se introduzi-lo. O esquema mais utilizado e o que agrega maior experiência mundial para profilaxia da TV do HIV-1 é a associação do AZT, lamivudina e nelfinavir. Existe uma associação comercialmente disponível em comprimidos que contém 300 mg de AZT com 150 mg de 3TC, administrados duas vezes ao dia, facilitando a posologia. O NFV, utilizado na dose de 750 mg, administrado via oral, três vezes ao dia, é o mais utilizado entre os inibidores da protease, por apresentar menor número de efeitos colaterais durante a gravidez²¹.

Quadro 1 - Agentes antiretrovirais utilizados no tratamento da infecção pelo HIV-1.

Classe	Agente	Outros nomes	Passagem pela placenta [Taxa de droga RN/Mãe]	Estudos carcinogênicos	Estudos teratogênicos	Categoria *FDA
Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa	Azidotimidina Zidovudina	AZT ZDV Retrovir®	Humanos [0,85]	Positivo (em roedores, tumores epiteliais vaginais não invasivos)	Positivo (em roedores, em doses próximas das letais)	(C)
	Zalcitabina	ddC Hivid®	Macacos [0,30-0,50]	Positivo (em roedores, linfomas de timo)	Positivo (em roedores, hidrocefalia, em altas doses)	(C)
	Didanosina	ddI Videx®	Humanos [0,5]	Negativo	Negativo	(B)
	Stavudina	d4T Zerit®	Macacos [0,76]	Positivo Tumores de fígado e bexiga (em altas doses)	Negativo (porém reduz taxa de cálcio no esterno de roedores)	(C)
	Lamivudina	3TC Epivir®	Humanos [~1,0]	Negativo	Negativo	(C)
	Abacavir	ABC Ziagen®	Sim Ratos	Positivo Tumores malignos e benignos de fígado, tireóide e do trato genital	Positivo (em roedores, anasarca e malformações esqueléticas)	(C)
	Tenofovir	TDF Viread®	Sim Ratos e macacos	Positivo Adenoma de fígado em fêmeas de ratos	Negativo (porém, osteomalácia em animais jovens)	(B)
Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa	Nevirapina	NVP Viramune®	Humanos [~1,0]	Positivo Adenomas de fígado em ratos	Negativo	(C)
	Delavirdina	DLV Rescriptor®	Desconhecido	Positivo Adenomas de fígado em ratos	Positivo (roedores, defeito de septo ventricular)	(C)
	Efavirenz	EFV Sustiva®	Em macacos, ratos, coelhos [~1,0]	Positivo Adenoma e carcinoma de fígado em ratos	Positivo (em macacos, anencefalia, anoftalmia e microftalmia)	(D)
Classe Inibidores de protease	Indinavir	IDV Crixivan®	Humano [Mínima]	Positivo Adenoma de tireóide em ratos	Negativo (porém, costela supra-numerária em roedores)	(C)
	Ritonavir	RTV Norvir®	Humano [Mínima]	Positivo (adenoma hepático e carcinomas em camundongos machos)	Negativo (porém, criptorquidismo em roedores)	(B)
	Saquinavir	SQV Invirase®	Humano [Mínima]	Negativo	Negativo	(B)
	Fosamprenavir	FPV Lexiva®	Desconhecida	Positivo (tumores hepáticos malignos e benignos em roedores machos)	Negativo	(C)
	Tipranavir	TPV Aptivus	Desconhecida	Incompleto	Negativo (porém, retardo do processo de ossificação e restrição de crescimento em filhotes de ratos)	(C)
	Nelfinavir	NFV Viracept®	Humano [Mínima]	Incompleto	Negativo	(B)
	Amprenavir	APV Agenerase®	Desconhecida	Positivo Tumores hepáticos malignos e benignos em ratos e camundongos machos	Negativo (porém, ossificação deficiente em ratos e coelhos)	(C)
	Lopinavir/ Ritonavir	LPV/RTV Kaletra®	Desconhecida	Positivo Tumores hepáticos malignos e benignos em ratos e camundongos machos	Negativo (porém, ossificação incompleta e aumento da variação esquelética em ratos)	(C)
Inibidores da fusão	Enfuvirtida	T-20 Fuzeon®	Desconhecida	Não foi feito	Negativo	(B)

Modificado de US Department of Health and Human Services, atualizado em 26/12/2005.

As classificações do Food and Drug Administration (FDA) são baseadas no grau das informações disponíveis quanto ao risco para o feto, balanceadas quanto ao potencial benefício da droga para o paciente

Categoria A: Estudos controlados não demonstram riscos; Categoria B: Sem evidências de risco em humanos; Estudos em animais não demonstram riscos ou estudos em animais demonstram riscos, porém, estudos em humanos não demonstram; Categoria C: Risco não pode ser definido pela falta de estudos, porém, potencial benefício pode justificar seu uso, apesar do risco; Categoria D: Evidência positiva de risco para o feto. Em algumas circunstâncias o benefício do uso pode justificar o risco; Categoria X: Contra-indicado na gravidez. O risco fetal claramente contra-indica o uso.

Os esquemas curtos de administração do AZT também têm demonstrado sua utilidade, principalmente em comunidades sem acesso ao esquema completo do AZT (pré-natal, parto e neonatal)²⁹. Outra alternativa ao uso isolado do AZT é a nevirapina, droga de custo relativamente baixo e de fácil administração, mas com resultados inferiores ao esquema completo de AZT no sentido de redução da TV do HIV-1³⁰, além de importantes efeitos colaterais hepáticos³¹. Sinopses bem estruturadas de todos estes estudos podem ser encontradas nas páginas específicas de HIV/AIDS divulgadas pelos *National Institutes of Health* (NIH) e *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos da América³². Até o momento, apenas o efavirenz é formalmente contra-indicado durante a gravidez, classificado como categoria D para uso durante a gravidez (Quadro 1)⁷. No entanto, ressalta-se que o estudo continuado destas drogas pode levar a modificações das indicações e esquemas, visto que são todas drogas relativamente novas sem classificação definitiva pelo FDA.

Análise mais detalhada da literatura sobre a utilização dos anticorpos neutralizantes como estratégia para reduzir as taxas de TV do HIV-1 conclui que os resultados são, no mínimo, conflitantes. Enquanto alguns demonstraram que concentrações elevadas desses anticorpos na circulação materna associaram-se a baixas taxas de transmissão mãe-filho do HIV-1, outros não encontraram nenhuma associação. Adicionalmente, verificou-se que a taxa de TV em gestantes utilizando zidovudina (AZT) não sofreu nenhum impacto com a adição de imunoglobulina hiperimune ao esquema de profilaxia da transmissão perinatal. Parece que a piora clínica da infecção e conseqüente aumento da carga viral não são revertidos com adição desses anticorpos neutralizantes³³. Diante dos resultados discrepantes e do custo elevado, a suplementação com estes anticorpos vem sendo utilizada apenas em protocolos de pesquisa.

Todas as informações disponíveis na literatura indicam que a detecção e controle de outras infecções genitais no período gestacional promoveria o retorno da normalidade biológica no meio vaginal, constituindo fator de excepcional importância na redução da carga viral do HIV-1 neste local (vaginose bacteriana, clamídiase genital, gonorréia e infecção pelo papilomavírus humano, além das infecções que causam lesões ulceradas)^{34,35}. Desde que já se confirmou a associação da TV do HIV-1 com o aumento da carga viral no conteúdo vaginal³⁶, destaca-se a necessidade da adoção de estratégias adicionais para reduzi-la neste sítio, a exemplo do controle das infecções

genitais que, além de aumentarem a replicação do HIV-1, aumentam também as taxas de corioamniorrexe prematura. Em face destes achados, o controle das infecções vaginais em gestantes assumiu caráter prioritário na assistência pré-natal¹¹.

Independente dos resultados conflitantes sobre o papel da vitamina A sobre a redução da TV do HIV-1³⁷, a suplementação dessa vitamina durante a gravidez (5.000 UI/dia) é indicada considerando seus baixos níveis entre gestantes em nosso meio³⁸.

Complementando as estratégias adotadas para controle dos fatores maternos visando a redução da TV do HIV-1, devem ser enfatizadas as orientações sobre os efeitos deletérios de drogas recreativas (ilícitas) por via endovenosa e do fumo neste período, no sentido de evitá-los³⁹, assim como as orientações sobre o uso do preservativo em todas as relações sexuais (mesmo nos casos de parceria sexual fixa), evitando exposição repetitiva ao vírus. Adicionalmente, o uso do preservativo e as infecções genitais também são importantes. Por fim, enfatizar as orientações sobre os cuidados com a dieta, visto que ganho de peso insuficiente também se relaciona com aumento da TV desse vírus⁴⁰.

Controle dos fatores obstétricos

Durante o pré-natal e o parto estão formalmente contra-indicados os procedimentos invasivos para avaliação da maturidade e vitalidade fetal (cordocentese, amniocentese, cardiocografia interna e punção tissular para avaliação do pH sangüíneo fetal), sob o risco de elevar o percentual de TV desse vírus⁴¹, abrindo importante precedente ético.

Havendo necessidade imperativa de invasão âmnic, a exemplo da drenagem de poliídramnio, a utilização de 2 mg/kg de peso materno de AZT endovenoso três horas antes da punção pode reduzir o risco de TV do vírus em questão⁴². Para o diagnóstico da anemia fetal na isoimunização Rh, amniocentese pode ser substituída pela avaliação da velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média fetal (dopplervelocimetria). Fica claro, no entanto, que estas condutas devem ser exaustivamente discutidas com os familiares.

Segundo dados da literatura, o exame do sangue do cordão umbilical não é adequado para fazer o diagnóstico de infecção intra-uterina pelo HIV-1, não oferecendo a sensibilidade nem a especificidade necessárias para esse diagnóstico⁴³. Por todas estas dificuldades e limitações, o diagnósti-

co da infecção fetal pelo HIV-1, sem riscos para o feto, ainda não é possível.

Em avaliação meta-analítica de 15 trabalhos científicos, o *International Perinatal HIV Group*⁴⁴ concluiu que, entre mulheres americanas e europeias, a TV do HIV-1 observada em crianças nascidas de cesárea eletiva foi menor que naquelas nascidas de partos vaginais, notadamente naquelas instrumentalizadas com fórceps ou vácuo-extração, realizados em mulheres com carga viral elevada. Nota-se que nesta meta-análise as gestações pré-termo foram excluídas do grupo da cesárea eletiva, sobrecarregando apenas as taxas de TV do grupo submetido a parto via vaginal. A possibilidade de microtransfusões de sangue materno para a circulação fetal durante as contrações uterinas, aliada aos dados epidemiológicos indicando redução da TV do HIV-1 em pacientes submetidas à cesárea eletiva, forneceram subsídios para o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)⁴⁵ adotar a política de oferecer a cesárea eletiva a todas as parturientes infectadas por esse vírus, mesmo sabendo que ela não reduz a TV quando a mãe apresenta carga viral abaixo de 1000 cópias/mL.

Constatando-se a interação positiva da cesárea eletiva com a redução da TV do HIV-1, o Programa Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde do Brasil passou a considerar como candidatas a esta intervenção aquelas gestantes que preenchiam os seguintes requisitos⁶: carga viral aferida após a 34ª semana de gravidez apresentando contagem maior que 1000 cópias/mL; gravidez acima de 38 semanas; bolsa íntegra; e gestante fora de trabalho de parto. Acredita-se que cesáreas realizadas no início do trabalho de parto ainda tragam algum benefício para a redução da TV do HIV-1. Em face desta assertiva prática, tolera-se que o item “fora de trabalho de parto” não seja completamente observado, aceitando-se que “trabalho de parto ainda em sua fase inicial (2-3 cm de dilatação cervical) não contra-indica a cesárea como medida profilática da TV do HIV-1”.

No início de 2005, o Estudo Colaborativo Europeu divulgou dados indicando que a cesárea pode reduzir a TV do HIV-1 mesmo em pacientes com cargas virais inferiores a 1000 cópias/mL. Sua proposta foi de que a cesárea eletiva pudesse ser indicada para estas mulheres independentemente da carga viral¹⁶, medida que não foi aceita universalmente. Por sua vez, a conduta de indicar cesárea eletiva apenas para mulheres com carga viral superior a 1000 cópias/mL foi ratificada em novembro de 2005 pela *Task Force Health Service of US Department of Health and Human Services*⁷ e pelo Programa Nacional de DST/AIDS do Brasil.

Como visto, a decisão sobre a via de parto para gestantes portadoras do HIV-1 não está definitivamente resolvida. Prevalecendo as orientações que agregam maior número de opiniões, ela deve começar no pré-natal (carga viral), mas a decisão final é tomada somente com 38 semanas de gravidez, devendo considerar se a gestante apresenta corioamniorrexe e o estágio do trabalho de parto no qual a paciente chega à unidade obstétrica.

Subseqüente à demonstração da eficácia⁴⁶ e efetividade⁴⁴ da cesárea eletiva (realizada antes de instalado o trabalho de parto e da ruptura das membranas amnióticas) na prevenção da TV do HIV-1, a atenção desviou-se para o estudo da morbidade puerperal ligada a essa intervenção em mulheres portadoras do vírus. Casuística americana⁴⁷ confirmou que em pacientes americanas e contaminadas pelo HIV-1, a morbidade infecciosa foi mais freqüente nas pacientes submetidas à cesárea não eletiva (26%) do que naquelas cujas gestações foram resolvidas por cesárea eletiva (20%) ou por parto normal (5%), dados bastante próximos daqueles observados em casuísticas europeias^{48,49}. Até o momento, todas as publicações indexadas existentes sobre este tema refletem mais a realidade deste tópico apenas nos Estados Unidos e na Europa, com escassas citações em outros países⁵⁰. Recentemente, estudo internacional coordenado pelo *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) dos Estados Unidos avaliou a freqüência da morbidade puerperal em mulheres portadoras do HIV-1 na Argentina, Bahamas, Brasil e México, concluindo que a morbidade puerperal na cesárea eletiva foi de 3,3%, 3,4% no parto vaginal e 8,7% na cesárea não eletiva, observando morbidade geral de 4,4%⁵¹. Esta taxa de complicações foi notavelmente inferior às taxas referidas na literatura⁵².

Definindo-se que a via de parto será vaginal, quando a paciente entra em trabalho de parto, uma série de pequenas intervenções devem ser efetivadas. Apesar de opiniões divergentes quanto ao efeito da lavagem do canal de parto na redução efetiva da TV do HIV-1⁵³, sabe-se que ela reduz essa complicação em casos de corioamniorrexe com mais de quatro horas de evolução⁵⁴. Para outros autores, a lavagem do canal vaginal com clorexidina 0,4% associa-se com redução da transmissão perinatal desse vírus⁵⁵. Como não é possível prever qual paciente apresentará corioamniorrexe cujo trabalho de parto exceda este tempo, alguns serviços adotam esta conduta, instituindo a lavagem do canal vaginal logo após firmar o diagnóstico de trabalho de parto na mulher contaminada pelo HIV-1, com o intuito de remover todas as secreções maternas desse local. A subs-

tância utilizada pode ser o polivinilpirrolidona-iodo, clorexidina ou o cloreto de benzalcônio¹¹.

Estabelecido que a gestante entrou em trabalho de parto, o AZT deve ser administrado por via endovenosa na dose de 2 mg/kg de peso, seguido de infusão contínua na dose de 1 mg/kg de peso/hora até o parto, independente de ter feito uso de anti-retrovirais durante o pré-natal⁷. No Quadro 2, há esquema prático de preparo e infusão da solução de AZT para uso no período pré-parto. Nos casos de cesárea eletiva, orienta-se iniciar a infusão de AZT três horas antes de começar a cirurgia.

Quadro 2 - Preparo da solução de AZT para infusão endovenosa durante o trabalho de parto.

Cada mililitro da ampola de AZT tem 10 mg, diluir 100 mL de SG5% de acordo com o peso da gestante e a concentração desejada

		Peso da gestante					
		40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg
1ª Dose (2 mg/kg EV)	Nº de mL de AZT	8 mL	10 mL	12 mL	14 mL	16 mL	18 mL
Correr 1ª hora							
Velocidade de infusão (Nº de gotas/min)		36	37	37	38	39	39
		gts/min gts/min gts/min gts/min gts/min gts/min					

Durante o trabalho de parto deve-se evitar a corioamniorrexe precoce, a menos que a situação obstétrica assim indique. Sabe-se que após o período de quatro horas após a corioamniorrexe o risco de TV do HIV-1 é significativamente aumentado⁵⁶. Também devem ser evitadas as intervenções invasivas sobre o feto durante o trabalho de parto, visto que aumentam o risco de TV do HIV-1. Neste item estão incluídas a cardiocografia interna e a colheita de sangue fetal para aferição do pH¹¹.

No momento do parto uma avaliação obstétrica judiciosa decidirá sobre a necessidade de episiotomia, visto que esta intervenção parece associar-se com aumento da TV do HIV-1⁵⁷. Havendo necessidade, é melhor que seja realizada em tempo hábil, permitindo hemostasia criteriosa. No momento de expulsão fetal a episiotomia deve ser protegida por compressas embebidas na solução utilizada para degermação, visando reduzir o contato do feto/RN com sangue materno.

Controle dos fatores anexiais

Dentre os fatores anexiais que potencialmente aumentam a TV do HIV-1, estão os danos placentários e a ruptura das membranas

corioamnióticas, complicações que franqueiam o acesso do HIV-1 ao feto. Para evitá-los, orienta-se quanto aos danos do cigarro, uso de drogas ilícitas e uso de preservativos^{11,39}. Adicionalmente, devem ser incluídas todas as situações clínicas ligadas à ruptura das membranas, que podem ser vistas tanto como complicações obstétricas (ruptura prematura), quanto como intervenção normal na condução do trabalho de parto. Entre essas situações, as mais freqüentes são as infecções genitais e sistêmicas e o trabalho de parto pré-termo⁵⁸. Sabe-se que após o período de quatro horas após a corioamniorrexe o risco de TV deste vírus está significativamente aumentado, elevando-se mais ainda com o tempo prolongado de bolsa rota^{57,59}. Este fato reforça as orientações para evitá-la, controlando seus fatores predisponentes durante o pré-natal.

Controle dos fatores fetais

Dentre os fatores fetais que podem aumentar a TV do HIV-1, somente a prematuridade pode ser alvo de intervenções, visto ser impossível controlar a expressão dos receptores secundários do HIV-1, a suscetibilidade genética e a função reduzida dos linfócitos T-citotóxicos. Para redução da prematuridade evoca-se assistência pré-natal adequada, o que permitirá melhor controle dos fatores predisponentes. Aqui, aponta-se o controle das infecções genitais e sistêmicas como uma das mais importantes intervenções na redução da prematuridade, seja evitando a produção de quimiocinas e de prostaglandina (mediadores do aumento da atividade uterina) ou evitando a ruptura prematura das membranas corioamnióticas⁵⁸. Mesmo sendo uma obviedade, deve-se lembrar do controle das outras doenças que causam prematuridade, a exemplo das síndromes hipertensivas, doenças do colágeno e diabetes, entre outras.

Controle dos fatores virais

Provavelmente, o controle dos fatores virais visando a redução da TV do HIV seja o ponto mais frustrante, visto que a maioria das variáveis não são passíveis de correção, a exemplo das mutações espontâneas e do fenótipo viral¹. No entanto, duas estratégias podem, indiretamente, amenizar o risco de que cepas virais mutantes acometam a gestante. A primeira é orientá-la como evi-

tar a aquisição dessas cepas virais, evitando sexo desprotegido e uso comunitário de drogas ilícitas endovenosas. A outra estratégia é o cuidado com o uso indiscriminado de anti-retrovirais, estimulando a adesão ao seu uso e estar vigilante aos sinais de resistência viral. Neste sentido, a decisão de fazer a profilaxia com três medicamentos anti-retrovirais parece ter sido acertada, em que pese ao controle dos efeitos colaterais e às dificuldades futuras para a mãe na escolha de anti-retrovirais para tratamento de sua saúde.

Controle dos fatores pós-natais

Atualmente, indicar, liberar ou contra-indicar o aleitamento natural em puérperas portadoras do HIV-1 varia mais na dependência de fatores econômicos (poder aquisitivo) e condições psicológicas/culturais da mãe do que não acreditar na efetividade dessa forma de transmissão do HIV-1. Confirmando dados da literatura, os nossos definiram que o aleitamento materno natural deve ser sistematicamente contra-indicado^{41,60}. No entanto, se não existirem condições seguras para a instituição do aleitamento artificial, devemos buscá-las juntando todas as forças institucionais e da comunidade para viabilizá-lo.

Nos casos da infecção materna crônica pelo HIV-1, o aleitamento natural prolongado é responsável por 14% dos casos de TV desse vírus, percentual que chega a 29% quando a fase aguda da infecção materna ocorre durante o período de amamentação⁵. Estes dados indicam, imperativamente, que o cuidado com a TV não se encerra com o parto, mas continua no período puerperal com as orientações sobre o risco da infecção aguda pelo HIV-1, principalmente para puérperas lactantes expostas a este risco, independente da categoria de exposição.

Em comunidades em que o aleitamento materno é sinônimo de sobrevivência, preocupações adicionais surgem nos casos de lesões mamilares sangrantes, mastite clínica e subclínica (aumento da concentração do sódio no leite), situações que aumentam a carga viral no leite^{61,62}, tanto intracelular como fora da célula⁶³.

Com o uso do AZT para os RN por um período de 6 semanas, na dose de 2 mg/kg/dia via oral, complementa-se o conjunto de intervenções conhecidas para a redução da TV do HIV-1. Entretanto, a utilização desse fármaco nos RN expostos, cujas mães não tiveram a oportunidade de usar anti-retrovirais, também está indicada, utilizando o mesmo esquema posológico⁶.

Uma das intervenções mais efetivas para evitar o escape para a amamentação natural é começar a orientação para o aleitamento artificial durante o pré-natal. A decisão e a comunicação à puérpera da necessidade de suprimir a lactação logo após o parto têm se mostrado inadequadas. No entanto, para mulheres identificadas tardiamente ou mesmo durante o trabalho de parto (frequentemente com o teste rápido), a conduta ideal não é possível. A inibição da lactação é obtida com bons resultados utilizando cabergolina 1,0 g via oral, em dose única (dois comprimidos de 0,5 mg). Uma das mais sérias limitações para utilização da bromocriptina (2,5 mg, via oral, 1/2 vezes ao dia) é o tempo necessário para se obterem bons resultados e a irritação gástrica. Injeções intramusculares de estrogênio em altas doses não são boa opção devido ao risco adicional de tromboembolismo. As estratégias que envolvem enfaixamento torácico para inibir a lactação apresentam resultados inconsistentes e, devido a isto, constituem importante causa de falha do desmame¹¹.

Na realidade a estratégia mais adequada para reduzir a TV do HIV-1 entre mulheres já contaminadas é investir na informação e na anticoncepção, priorizando eficácia e promovendo adesão às medidas propostas. Considera-se justo, moral e ético orientar estas mulheres no sentido de adiarem projetos de futuras gestações, na esperança de formas mais seguras de profilaxia da TV, assim como é incorreta a sua proibição sistemática.

Referências

1. Duarte G, Quintana SM, El Beitune P. Fatores que influenciam a transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana tipo 1. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27(11):698-705.
2. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. World Health Organization. AIDS epidemic update. Geneva; 2004 Dec. (UNAIDS/04.45E).
3. Zijenah LS, Moulton LH, Iliff P, Nathoo K, Munjoma MW, Mutasa K, et al. Timing of mother-to-child transmission of HIV-1 and infant mortality in the first 6 months of life in Harare, Zimbabwe. *AIDS.* 2004;18(2):273-80.
4. Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(1):87-95.
5. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk

- of human immunodeficiency virus type-1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. 1992;340(8819):585-8.
6. Brasil. Ministério da Saúde [sítio na Internet]. Programa Nacional de DST/AIDS. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. Brasília; 2004. [citado Dez 12 2005]. http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/gestante_2004/ConsensoGestante2004.doc.
 7. US Department of Health and Human Services. Public Health Service Task Force [homepage on the Internet]. 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. 2005 [cited 2005 Nov 18]. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=66.
 8. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion number 304, November 2004. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 1):1119-24.
 9. Duarte G, Mussi-Pinhata MM, Del Lama J, Takeda E, Pasti MJ, Costa JC. Valor de questionário específico na identificação de parturientes de risco para infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). *J Bras Ginecol*. 1991;101(5):169-74.
 10. Mofenson LM. Perinatal exposure to zidovudine – benefits and risks. *N Engl J Med*. 2000;343(11):803-5.
 11. Duarte G. Vírus da imunodeficiência humana tipo 1. In: Duarte G, editor. Diagnóstico e condutas nas infecções ginecológicas e obstétricas. Ribeirão Preto: Funpec; 2004. p. 1-19.
 12. Duarte G, Gonçalves CV, Marcolin AC, Paschoini MC, Quintana SM, Mussi-Pinhata MM. Teste rápido para detecção da infecção pelo HIV-1 em gestantes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(2):107-11.
 13. Carvalho RL, Krahe C, Farina G, Paula DO, Richetti N, Crossetti T. Teste rápido para diagnóstico da infecção pelo HIV em parturientes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(4):325-8.
 14. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173-80.
 15. Manigart O, Crepin M, Leroy V, Meda N, Valea D, Janoff EN, et al. Effect of perinatal zidovudine prophylaxis on the evolution of cell-free HIV-1 RNA in breast milk and on postnatal transmission. *J Infect Dis*. 2004;190(8):1422-8.
 16. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40(3):458-65.
 17. Dabis F, Bequet L, Ekouevi DK, Viho I, Rouet F, Horo A, et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS*. 2005;19(3):309-18.
 18. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 2003;17(12):1769-85.
 19. Divi RL, Walker VE, Wade NA, Nagashima K, Seilkop SK, Adams ME, et al. Mitochondrial damage and DNA depletion in cord blood and umbilical cord from infants exposed in utero to Combivir. *AIDS*. 2004;18(7):1013-21.
 20. Noguera A, Fortuny C, Munoz-Almagro C, Sanchez E, Vilaseca MA, Artuch R, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics*. 2004;114(5):e598-603.
 21. Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H, et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(4):449-73.
 22. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*. 2004;18(17):2337-9.
 23. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(4):380-7.
 24. El Beitune P, Duarte G, Foss MC, Montenegro RM Jr, Quintana SM, Figueiró-Filho EA, et al. Effect of maternal use of antiretroviral agents on serum insulin levels of the newborn infant. *Diabetes Care*. 2005;28(4):856-9.
 25. Figueiró-Filho EA, El Beitune P, Rudge MCV, Quintana SM, Marcolin AC, Duarte G. Efeitos das drogas anti-retrovirais sobre o metabolismo glicídico e células de Langerhans de pâncreas de ratas Wistar prenhes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(5):369-75.
 26. El Beitune P, Duarte G, Santos JE, Quintana SM, Figueiró-Filho EA, Marcolin AC. O uso de anti-retrovirais em gestantes modifica o perfil lipídico? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(8):593-8.
 27. Mallon PW, Unemori P, Sedwell R, Morey A, Rafferty M, Williams K, et al. In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. *J Infect Dis*. 2005;191(10):1686-96.

28. Thorne C, Newell ML. The safety of antiretroviral drugs in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):323-35.
29. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet.* 1999;353(9155):773-80.
30. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9181):795-802.
31. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(3):772-6.
32. US Department of Health and Human Services [homepage on the Internet]. Clinical trials. 2005 [cited 2005 Dec 12]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/Default.aspx>.
33. Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R, et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 185. *J Infect Dis.* 1999;179(3):567-75.
34. Landers DV, Duarte G, Crombleholme WR. Human immunodeficiency virus infection in pregnancy. In: Faro S, Soper DE, editors. *Infectious diseases in women.* New York: W.B. Saunders; 2001. p. 485-99.
35. Ho JL, He S, Hu A, Geng J, Basile FG, Almeida MG, et al. Neutrophils from human immunodeficiency virus (HIV) seronegative donors induce HIV replication from HIV-infected patients' mononuclear cells and cell lines: an in vitro model of HIV transmission facilitated by *Chlamydia trachomatis*. *J Exp Med.* 1995;181(4):1493-505.
36. Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW, Jennings C, Xu C, Read JS, et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis.* 2003;187(3):375-84.
37. Shey WI, Brocklehurst P, Sterne JA. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003648.
38. El Beitune P, Duarte G, Vannucchi H, Quintana SM, Figueiro-Filho EA, de Moraes EN, et al. Serum vitamin A during pregnancy and effects on obstetrics and perinatal outcomes in HIV infected pregnant women. *Arch Latinoam Nutr.* 2004;54(4):419-27.
39. Bulterys M, Landesman S, Burns DN, Rubinstein A, Goedert JJ. Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;15(1):76-82.
40. Villamor E, Saathoff E, Msamanga G, O'Brien ME, Manji K, Fawzi WW. Wasting during pregnancy increases the risk of mother-to-child HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(5):622-6.
41. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS.* 1998;12(5):513-20.
42. Duarte G, Figueiró-Filho EA, El Beitune P, Quintana SM, Marcolin AC, Yano RK, et al. Controle de polidrâmnio recorrente em gestante portadora do HIV-1: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(3):241-5.
43. Biggar RJ, Mtimavalye L, Justesen A, Broadhead R, Miley W, Waters D, Goedert JJ, et al. Does umbilical cord blood polymerase chain reaction positivity indicate in utero (pre-labor) HIV infection? *AIDS.* 1997;11(11):1375-82.
44. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med.* 1999;340(13):977-87.
45. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection Number 234, May 2000 (replaces number 219, August 1999). *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;73(3):279-81.
46. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA.* 1998;280(1):55-60.
47. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, Zorrilla C, Landesman S, Brown G, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(3):236-45.
48. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, Pannier E, Le Bret T, Brival ML, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):784-9.

49. Faucher P, Batallan A, Bastian H, Matheron S, Morau G, Madelenat P, et al. Management of pregnant women infected with HIV at Bichat Hospital between 1990 and 1998: analysis of 202 pregnancies. *Gynecol Obstet Fertil*. 2001;29(3):211-25.
50. Watts DH, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Whitehouse J, Fowler MG, Read J. Complications according to mode of delivery among HIV-infected pregnant women with CD4 lymphocyte counts < or = 500/microL. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):100-7.
51. Duarte G, Read J, Gonin R, Losso M, Chang D, Cardoso E, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-1-infected women in Latin America and the Caribbean: The NICHD International Site Development Initiative Perinatal Study. Abstract Book of the 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2005 Feb 25; Boston, USA. Alexandria: Foundation for Retrovirology and Human Health; 2005. p. 69.
52. Fiore S, Newell ML, Thorne C; European HIV in Obstetrics Group. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS*. 2004;18(6):933-8.
53. Shey WI, Brocklehurst P, Sterne JA. Vaginal disinfection during labour for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003651.
54. Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, Mtimavalye L, Broadhead R, Justesen A, et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet*. 1996;347(9016):1647-50.
55. Gaillard P, Mwanyumba F, Verhofstede C, Claeys P, Chohan V, Goetghebeur E, et al. Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. *AIDS*. 2001;15(3):389-96.
56. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP, et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):585-9.
57. Mandelbrot L, Burgard M, Teglas JP, Benifla JL, Khan C, Blot P, et al. Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *AIDS*. 1999;13(15):2143-9.
58. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):213-8.
59. Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V. Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(1):17-23.
60. 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):818-25.
61. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtimavalye L, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*. 1999;180(1):93-8.
62. Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis*. 2004;189(12):2154-66.
63. Koulinska IN, Villamor E, Chaplin B, Msamanga G, Fawzi W, Renjifo B, et al. Transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 through breast-feeding. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(1):93-9.