



ARTIGO ORIGINAL

Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission[☆]



Matheus Costa da Rosa, Rubens Caurio Lobato, Carla Vitola Gonçalves, Naylê Maria Oliveira da Silva, Maria Fernanda Martínez Barral, Ana Maria Barral de Martinez e Vanusa Pousada da Hora*

Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande, RS, Brasil

Recebido em 22 de outubro de 2014; aceito em 22 de dezembro de 2014

KEYWORDS

Human immunodeficiency virus type 1; Vertical infection transmission; Pregnant woman

Abstract

Objective: To compare the prevalence and factors associated with vertical transmission of human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) among pregnant women treated in the periods of 1998-2004 and 2005-2011 in a reference service for the care of HIV-infected patients in southern Brazil.

Methods: This was a descriptive and analytical study that used the databases of laboratories from the CD4 and STDs/AIDS Viral Load National Laboratory Network of the Brazilian Ministry of Health. HIV-1-infected pregnant women were selected after an active search for clinical information and obstetric and neonatal data from their medical records between the years of 1998 to 2011.

Results: 102 pregnant women were analyzed between 1998 and 2004 and 251 in the period between 2005 and 2011, totaling 353 children born to pregnant women with HIV-1. It was observed that the vertical transmission rate was 11.8% between 1998 and 2004 and 3.2% between 2005 and 2011 ($p < 0.001$). The increased use of antiretroviral drugs ($p = 0.02$), the decrease in viral load ($p < 0.001$), and time of membrane rupture lower than 4 h ($p < 0.001$) were associated with the decrease of vertical transmission factors when comparing the two periods.

Conclusion: It was observed a decrease in the rate of vertical transmission in recent years. According to the studied variables, it is suggested that the risk factors for vertical transmission of HIV-1 were absence of antiretroviral therapy, high viral load in the pregnant women, and membrane rupture time > 4 h.

© 2015 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.12.005>

[☆] Como citar este artigo: da Rosa MC, Lobato RC, Gonçalves CV, Silva NM, Barral MF, Martínez AM, et al. Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission. J Pediatr (Rio J). 2015;91:523–8.

* Autor para correspondência.

E-mail: dahoravp@gmail.com (V.P. da Hora).

PALAVRAS-CHAVE

Vírus da imunodeficiência humana tipo 1; Transmissão vertical de infecções; Grávidas

Avaliação dos fatores associados à transmissão vertical de HIV-1**Resumo**

Objetivo: Comparar a prevalência e os fatores associados à transmissão vertical de HIV-1 entre grávidas tratadas de 1998-2004 e de 2005-2011 em um serviço de referência de cuidado de pacientes com HIV no sul do Brasil.

Métodos: Estudo descritivo e analítico que usou as bases de dados de laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios de CD4 e Carga Viral de DST/Aids do Ministério da Saúde. As grávidas com HIV-1 foram selecionadas em uma pesquisa ativa de informações clínicas e dados obstétricos e neonatais em seus prontuários médicos entre 1998-2011.

Resultados: Foram analisadas 102 grávidas entre 1998 e 2004 e 251 entre 2005-2011, no total 353 crianças nascidas de grávidas com HIV-1. Observou-se que a transmissão vertical foi de 11,8% entre 1998 e 2004 e de 3,2% entre 2005-2011 ($p < 0,001$). O maior uso de medicamentos antirretrovirais ($p = 0,02$), a redução na carga viral ($p < 0,001$) e o tempo de ruptura de membranas menor do que quatro horas ($p < 0,001$) foram associados à redução nos fatores de transmissão vertical quando os dois períodos são comparados.

Conclusão: Observou-se uma redução na taxa de transmissão vertical nos últimos anos. De acordo com as variáveis estudadas, sugere-se que os fatores de risco de transmissão vertical de HIV-1 foram ausência de terapia antirretroviral, alta carga viral das grávidas e tempo de ruptura maior do que quatro horas.

© 2015 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A transmissão vertical (TV) do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 pode ocorrer em três importantes períodos: intrauterino, no nascimento ou durante a amamentação.¹ O HIV-1 pode ser transmitido dentro do útero pelo transporte celular transplacentar, por meio de uma infecção progressiva dos trofoblastos da placenta até que o vírus atinja a circulação fetal ou devido a rupturas na barreira placentária seguidas de microtransfusões da mãe para o feto.² A transmissão durante o parto ocorre pelo contato do feto com as secreções infectadas da mãe ao passar pelo canal vaginal, por meio de uma infecção ascendente da vagina para as membranas fetais e para o líquido amniótico ou por meio da absorção no aparelho digestivo do recém-nascido. No período após o parto, a principal forma de transmissão é a amamentação.³

A rota de transmissão vertical do HIV-1 pode ser influenciada por diversos fatores, como o tipo de parto,⁴ o uso de terapia antirretroviral,⁵ inflamações orais no recém-nascido,⁶ prematuridade e alta carga viral materna.⁷ Além desses fatores, a diversidade genética do vírus parece desempenhar um importante papel na transmissão vertical.^{1,8}

A epidemia de síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) está em processo de estabilização; contudo, ainda apresenta altas taxas de transmissão, especialmente entre mulheres, o que caracteriza a feminização da doença.⁹ Portanto, é importante entender o perfil epidemiológico das grávidas e, dessa forma, da TV, pois as alterações na prevalência dependem de fatores como o uso de antirretrovirais e a adesão das grávidas ao tratamento pré-natal. Esses e outros fatores poderão levar a uma queda na TV e facilitar, portanto, a adoção de medidas preventivas mais efetivas.^{9,10} Estimou-se que, de 1980 a junho de 2013, 718.230 pessoas

viviam com HIV/Aids no Brasil.¹¹ De acordo com o boletim epidemiológico brasileiro de 2013, com análises de informações desde 2010, a prevalência da infecção por HIV em grávidas era de 0,38%.¹¹ A transmissão vertical se tornou um grande desafio à saúde pública e dados epidemiológicos mostram que 80% dos casos de HIV em crianças com menos de 13 anos ocorreram por meio da TV.¹¹

Devido ao número cada vez maior de grávidas infectadas, ações como o desenvolvimento de programas governamentais e o monitoramento de grávidas têm sido implantadas desde 2000 no Brasil e a notificação compulsória de mulheres infectadas e crianças expostas se tornou obrigatória.¹¹ De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan),¹¹ de 2000 a 2013 foram relatados 77.066 casos de HIV em grávidas e a região Sul do Brasil está em segundo lugar, com 31,3% dos casos, atrás apenas da região Sudeste (41,7%) e seguida das regiões Nordeste (14,9%), Norte (6,3%) e Centro-Oeste (5,7%). Ao comparar a taxa de detecção da Aids em crianças com menos de cinco anos (indicador usado no Brasil para monitorar a transmissão vertical do HIV) entre 2012 e 2003, houve redução de 35,8%.¹¹

Este estudo pretendeu comparar a prevalência e os fatores relacionados à transmissão vertical do HIV-1 entre mulheres tratadas de 1998 a 2004 e de 2005 a 2011 em um serviço de referência de cuidado de pacientes com HIV no sul do Brasil, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio Grande (HU-FURG), na cidade de Rio Grande, RS, Brasil.

Métodos

Foram feitos um estudo descritivo e um analítico, que incluíram 102 recém-nascidos de grávidas com HIV-1 de 1998-2004 e 251 de 2005-2011, um total de 353 nascimentos.

Apesar do desenvolvimento de programas governamentais brasileiros e do monitoramento das grávidas implantado em 2000, os cuidados de saúde de pacientes com HIV começaram no Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa Jr. (FURG) em 1994 devido ao exame e à observação subsequente da alta incidência de casos na região. Esses cuidados foram regulamentados pelo Ministério da Saúde do Brasil e, posteriormente, todos os protocolos de cuidados seguiam essas recomendações. Devido a mudanças, como a maior prevalência do subtipo viral C e a diferença entre o modelo terapêutico e farmacêutico dos pacientes com HIV encaminhados nos diferentes períodos analisados, decidiu-se estratificar os dados para viabilizar as análises. Além disso, isso poderia relatar a eficácia dos modelos de cuidado recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil.^{8,12}

Desde 1998, todas as grávidas que passaram pelo Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa Jr. da Universidade Federal do Rio Grande (HU-FURG) foram submetidas a exames de HIV/Aids, conforme recomendado pelas diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil. As grávidas que apresentaram dois exames sorológicos positivos e um exame de confirmação e dois exames consecutivos com carga viral detectável foram classificadas como infectadas pelo HIV. As mães assinaram um consentimento informado para participar desta pesquisa e este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FURG (23116001368/2003-44).

O resultado analisado foi a TV do HIV-1 em recém-nascidos e as variáveis estudadas foram: uso de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) – Biovir® (lamivudina + zidovudina, GlaxoSmithKline Brasil, RJ, Brasil) + Kaletra® (Lopinavir e Ritonavir, Abbot, IL, EUA) durante a gravidez, quantidade de células CD4⁺ T nos últimos três meses de gravidez, carga viral das grávidas, tipo de parto, tempo de ruptura e peso dos recém-nascidos (Kg) depois do parto. O uso de terapia antirretroviral foi classificado como: a) completo – quando a mãe recebeu antirretrovirais durante a gravidez e no momento do parto, bem como o recém-nascido; e b) incompleto – quando no mínimo um dos três procedimentos foi feito ou quando a mãe não recebeu antirretrovirais. As variáveis sociodemográficas não foram padronizadas entre esses períodos. Portanto, não foi possível determinar o perfil demográfico da população deste estudo.

Os dados foram analisados com a versão 8.0 do software estatístico Stata (StataCorp, College Station, TX, EUA). Uma análise descritiva das variáveis numéricas foi feita de acordo com os períodos estudados, apresentadas por frequências, valores médios, desvio padrão e valor de *p* significativo de 0,05 de um teste bicaudal.

Resultados

Neste estudo, 353 crianças nascidas de grávidas com HIV-1 foram analisadas entre 1998 e 2011, assistidas no HU-FURG na cidade de Rio Grande (RS).

Este estudo mostrou que as taxas de transmissão vertical obtidas entre 1998 e 2004 e 2005 e 2011 caíram de forma significativa ($p < 0,001$), de 11,8% para 3,2%, respectivamente. É interessante observar os resultados em diferentes períodos, em que a taxa de transmissão entre 1998 e 2000 foi de

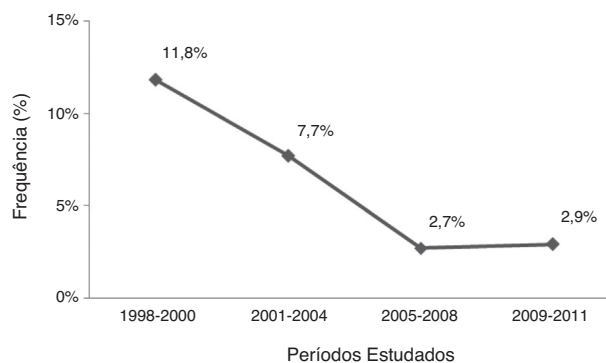


Figura 1 Comparação da transmissão vertical de HIV-1 entre 1998 e 2011 em um serviço de referência.

11,8%, de 2001 a 2004, de 7,7%, de 2005 a 2008, de 2,7% e de 2009 a 2011, de 2,9% (fig. 1).

No que diz respeito às variáveis analisadas em ambos os períodos estudados (tabela 1), foi possível observar que, entre 1998 e 2004, 79,4% das grávidas apresentaram um tempo de ruptura de membrana superior a quatro horas. Em contrapartida, entre 2005 e 2011, apenas 10,8% das grávidas apresentaram um tempo de ruptura de membrana superior a quatro horas ($p < 0,001$).

Não houve diferença significativa no tipo de parto entre os dois períodos estudados nem no peso médio dos recém-nascidos após o parto. O uso de terapia antirretroviral ao longo do período gestacional foi feito por 69,7% das grávidas. Entre 1998 e 2004, 60,7% das grávidas aderiram à HAART e entre 2005 e 2011 a taxa de adesão foi de 73,3% ($p < 0,02$), o que sugere que a adesão à terapia antirretroviral pelas grávidas parece ser um fator importante na redução da transmissão vertical. Considerou-se o uso completo da ART quando as mães relataram ter usado o medicamento durante o período pré-natal, no parto, e seu recém-nascido recebeu profilaxia com suspensão oral de Zidovudina (AZT) por seis semanas após o parto. O uso de AZT injetável e AZT oral foi verificado com as planilhas de controle de prescrição de medicamentos durante as internações do paciente, de acordo com o protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde. Desde 1998, a atenção à Prevenção da Transmissão Vertical (PTV) é feita de acordo com a recomendação da monoterapia com AZT. Em 2001, foi recomendada a terapia tripla, que combina três ARTs, com a inserção de Biovir® e Nelfinavir. Em 2007, de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde, foi introduzido o Kaletra®, em substituição ao Nelfinavir.

Houve um aumento na quantidade de células CD4⁺ T (células CD4⁺ T > 500) quando os dois períodos estudados foram comparados. De acordo com os dados analisados, entre 1998-2004 foi observada uma frequência de 28,4% de grávidas com a quantidade de células CD4⁺ T maior do que 500. Contudo, de 2005-2011, o percentual de grávidas com a quantidade de células CD4⁺ T maior do que 500 aumentou para 57,3% ($p < 0,001$).

Ao analisar a carga viral materna, pode-se observar que as grávidas com carga viral entre indetectável e log de 2,9 representavam 68% de 2005-2011 e 28,4% de 1998-2004 ($p < 0,001$).

Tabela 1 Comparação dos fatores relacionados à transmissão vertical de HIV-1 entre 1998-2004 e 2005-2011 em um serviço de referência

Período	Tempos de ruptura da membrana						Valor de P				
	N	> 4h	%	< 4h	%	< 0,001					
1998-2004	102	81	79,4	21	20,6						
2005-2011	251	27	10,8	224	89,2						
Total	353	108	30,6	245	69,4						
	Tipo de parto						0,67				
	N	Cesáreo	%	Normal	%						
1998-2004	102	39	38,2	63	61,7						
2005-2011	251	90	35,8	161	64,8						
Total	353	129	36,5	224	63,5						
	Transmissão vertical						< 0,001				
	N	HIV +	%	HIV -	%						
1998-2004	102	12	11,8	90	88,2						
2005-2011	251	8	3,2	243	96,8						
Total	353	20	5,7	333	94,3						
	Terapia antirretroviral durante a gravidez						0,02				
	N	Incompleta	%	Completa	%						
1998-2004	102	40	39,3	62	60,7						
2005-2011	251	67	26,7	184	73,3						
Total	353	107	30,3	246	69,7						
	Quantidade de células CD4 ⁺ T										
	N	células 0-199	%	células 200-499	%	células > 500	%				
1998-2004	95	18	18,9	50	52,6	27	28,4				
2005-2011	251	13	5,2	94	37,5	144	57,3				
Valor de P		< 0,001		< 0,001		1,00					
	Carga viral materna - Log ¹⁰										
	N	0-2,99	%	3,0-3,99	%	4,0-4,99	%	≥	%		
1998-2004	95	27	28,4	23	24,2	35	36,8	10	10,5		
2005-2011	251	173	68,9	49	19,5	26	10,3	3	1,2		
Valor de p			< 0,001		0,37		< 0,001		< 0,001		
	Sexo da criança										0,68
	N	Masculino	%	Feminino	%						
1998-2004	102	54	52,9	48	47,1						
2005-2011	251	127	50,5	124	49,5						
Total	353	181	51,3	172	48,7						

Discussão

O Brasil tem como meta a eliminação da transmissão vertical do HIV-1 (menos de 1% da transmissão) até 2015.¹¹ Estudos mostraram que é possível impedir novas infecções por HIV em crianças, pois as grávidas com HIV têm acesso imediato e adequado ao cuidado pré-natal e à HAART.¹³ Neste estudo, observou-se uma taxa de transmissão vertical de HIV-1 de

5,7% em 353 crianças nascidas de mães soropositivas entre 1998 e 2011. Contudo, é interessante analisar a taxa de transmissão vertical em diferentes períodos. Neste estudo, pode ser observado que, entre 1998-2000, a taxa de TV foi de 11,8%, de 2001 a 2004, de 7,7%, de 2005 a 2008, de 2,7% e de 2009 a 2011, de 2,9%. Isso demonstra que as taxas de TV são relativamente baixas quando analisadas em diferentes momentos. Houve um pequeno aumento nas taxas de TV

entre 2005-2008 (2,7%) e 2009-2011 (2,9%), o que pode ser justificado devido ao fato de uma parte das grávidas com HIV ainda não usar a quimioprofilaxia durante a gravidez, especialmente as usuárias de drogas, e, atualmente, devido ao uso específico da droga ilícita crack. Os dados mostraram que os registros farmacêuticos podem ajudar a identificar a baixa adesão ao tratamento.¹⁴ Devido à estabilização dos valores das taxas de referência de TV não apenas neste estudo, mas no Brasil, o Ministério da Saúde implantou, em 2012, o uso de Nevirapina (NVP) (Nota Técnica n° 388/2012). No Brasil, defende-se o uso de AZT com NPV para a prevenção de HIV em recém-nascidos, pois um estudo publicado recentemente demonstrou que o tratamento oral com uma solução com AZT durante seis meses associado a uma suspensão oral de NPV com três doses na primeira semana de vida reduziu significativamente a taxa de transmissão vertical de grávidas que não usaram a quimioprofilaxia na gravidez.¹¹

Levando em conta a meta deste estudo e as taxas obtidas entre 1998-2004 e 2005-2011, observou-se uma queda drástica nas taxas de transmissão, de 11,8% para 3,2%, respectivamente, resultado que claramente mostra a queda nas taxas de transmissão vertical. Comparando esses resultados com estudos feitos na mesma região do Brasil, um estudo publicado em 2006 observou uma taxa de TV de 11,8% em neonatos nascidos entre 1998 e 2003.¹² Posteriormente, em outro estudo publicado em 2010 para a mesma região, foi observada uma taxa de TV de 4,8% entre 2003 e 2007⁸ e, neste estudo, foi observada uma taxa de TV de apenas 2,9% ao se analisar apenas o período de 2007 a 2011. Esses resultados claramente demonstram que houve uma queda nas taxas de TV de HIV-1, o que destaca a eficácia da política nacional e do programa de controle de transmissão vertical.

Com a aprovação da Lei n° 9313 em 13 de novembro de 1996, o Brasil começou a confiar em seu ordenamento jurídico com uma legislação que garante o acesso ao tratamento antirretroviral por pessoas com HIV/Aids. Assim, o Brasil se tornou o primeiro país emergente a fornecer terapia antirretroviral a pacientes que precisavam. Em 2009, a Secretaria Substituta da Agência Nacional de Vigilância Sanitária começou a usar exames rápidos de HIV em grávidas de acordo com a autorização conferida pelo Artigo 45 do Decreto n° 6860, de 27 de maio de 2009.^{9,11} Portanto, essas medidas de controle exerceram uma influência na queda das taxas de infecção por HIV em crianças entre os períodos estudados, resultado que demonstra a importância delas em serviços públicos de saúde. Quedas semelhantes nas taxas de transmissão vertical são encontradas em diversos países que adotam medidas de controle, especialmente o uso da terapia antirretroviral por grávidas com HIV.¹⁵ Neste estudo, observou-se que 69,7% das mães fizeram uso do tratamento antirretroviral ao longo do período gestacional, o que sugere uma queda na taxa de transmissão vertical. Em um estudo publicado em 2011, foi observado que de 25 crianças soropositivas, 9% nasceram de mães que receberam terapia antirretroviral inadequada durante a gravidez, fato que ocasionou uma taxa de apenas 1,7% de transmissão vertical.¹⁶

Ao analisar os diferentes períodos deste estudo, pode-se observar que, entre 1998 e 2004, 60,7% das grávidas aderiram ao uso da terapia antirretroviral e entre 2005 e 2011 houve um aumento no número de grávidas que

aderiram à terapia antirretroviral durante a gravidez, que totalizaram 73,3%. Isso sugere uma baixa carga viral em grávidas e uma queda nas taxas de transmissão vertical entre 2005 e 2011, que é de apenas 3,2%. Esses resultados corroboram um estudo anterior, que demonstrou que os principais fatores de risco para a transmissão de HIV eram a falha da terapia antirretroviral, o diagnóstico materno tardio e, conseqüentemente, a alta carga viral em grávidas no parto.⁸ A terapia antirretroviral na gravidez é extremamente importante para impedir a transmissão vertical e pode ser usada em qualquer período, independentemente da condição clínica na qual a mãe se encontra.¹⁷ Estudos relatam que uma alta carga viral e baixa quantidade de células CD4⁺ T na gravidez são fatores significativos da transmissão vertical.^{8,18}

Vale destacar que um período inferior a quatro horas para a ruptura da membrana é extremamente importante para reduzir a transmissão vertical de HIV-1.¹⁹ Neste estudo, pode-se observar uma redução significativa ($P < 0,001$) no tempo de ruptura ao analisar os períodos estudados, pois houve uma frequência de 79,4% de grávidas que apresentaram um tempo de ruptura superior a quatro horas entre 1998-2004. Em contrapartida, de 2005-2011 a frequência foi de 10,8% de grávidas que apresentaram tempo de ruptura superior a quatro horas. A diferença significativa entre o tempo de ruptura da membrana em ambos os períodos estudados é o resultado da atualização dos protocolos de cuidado para grávidas com HIV. Em 2004, iniciou-se o incentivo ao exame de HIV durante o tratamento pré-natal e a implantação adequada de ações de prevenção de transmissão vertical de HIV e o primeiro protocolo foi publicado em 2007. De acordo com o guia brasileiro de recomendações de profilaxia da transmissão de HIV e de terapia antirretroviral em grávidas, deve ocorrer a gestão ativa do parto para impedir o prolongamento do tempo de ruptura da membrana, uma vez que quanto menor o tempo, menor é o risco da transmissão vertical.⁹

Apesar do esforço para reduzir a TV, o risco residual dessa transmissão ainda é relativamente alto em comparação com o risco observado na área da HAART.²⁰ O fato de que a região Sul do Brasil normalmente apresenta maior prevalência do HIV-1 de subtipo C, transmissível mais facilmente no útero,⁸ pode ajudar a explicar a taxa de TV encontrada neste estudo. Além desse fato, a adesão tardia e a baixa adesão ao cuidado pré-natal, especialmente entre usuárias de drogas, favorecem a TV. Um estudo demonstrou que a baixa cobertura do exame pré-natal quanto à infecção materna por HIV impede o tratamento ou a profilaxia materna e o uso incorreto do exame rápido na internação para o parto impede a redução efetiva de TV do HIV.²¹ Para o cuidado de grávidas com baixa adesão ao exame pré-natal ser expandido na região deste estudo, especialmente entre usuárias de drogas, o serviço de encaminhamento do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa da FURG/Rio Grande faz uma busca ativa de mulheres a favor da eficácia do cumprimento dos protocolos do cuidado pré-natal conforme recomendado pelo Ministério da Saúde.

Portanto, este estudo pode sugerir que o aumento da terapia antirretroviral na gravidez, o momento de ruptura da membrana inferior a quatro horas e a baixa carga viral contribuíram para a diminuição da transmissão vertical de HIV-1 em ambos os períodos estudados. Esses resultados são

compatíveis com os dados obtidos na literatura.^{2,7,22} Contudo, mais estudos devem ser feitos para estabelecer quais fatores estão envolvidos na transmissão vertical.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao Laboratório de Apoio à Aids, aos médicos de doenças infecciosas e obstetras do Serviço de Aids/HIV do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Correa da FURG e ao Ministério da Saúde.

Referências

1. Renjifo B, Gilbert P, Chaplin B, Msamanga G, Mwakagile D, Fawzi W, et al. Preferential *in-utero* transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *Aids*. 2004;18:1629–36.
2. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *Aids*. 1998;12:831–7.
3. Neilson JR, John GC, Carr JK, Lewis P, Kreiss JK, Jackson S, et al. Subtypes of human immunodeficiency virus type 1 and disease stage among women in Nairobi, Kenya. *J Virol*. 1999;73:4393–403.
4. Jamieson DJ, Read JS, Kourtis AP, Durant TM, Lampe MA, Dominguez KL. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:596–100.
5. 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;18:273–80.
6. Embree JE, Njenga S, Datta P, Nagelkerke NJ, Ndinya-Achola JO, Mohammed Z, et al. Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1. *Aids*. 2000;14:2535–41.
7. Jourdain G, Mary JY, Coeur SL, Ngo-Giang-Huong N, Yuthavisuthi P, Limtrakul A, et al. Risk factors for *in utero* or intrapartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *J Infect Dis*. 2007;196:1629–36.
8. Tornatore M, Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA, Silveira JM, D'ávila NE, Maas CG, et al. HIV-1 vertical transmission in Rio Grande, Southern Brazil. *Int J STD Aids*. 2010;21:351–5.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 (Série Manuais, n. 46).
10. Barral MF, de Oliveira GR, Lobato RC, Mendoza-Sassi RA, Martínez AM, Gonçalves CV. Risk factors of HIV-1 vertical transmission (VT) and the influence of antiretroviral therapy (ART) in pregnancy outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2014;56:133–8.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – Aids e DST, Ano II – n° 1 – até semana epidemiológica. 26^a – Dezembro de 2013.
12. Martínez AM, Hora VP, Santos AL, Mendoza-Sassi R, Von Groll A, Soares EA, et al. Determinants of HIV-1 mother-to-child transmission in Southern Brazil. *An Acad Bras Cienc*. 2006;78:113–21.
13. Unaid. The United Nations Joint Programme on HIV/AIDS. [cited Jan 2013]. Available from: <http://www.unaids.org>.
14. Cruz ML, Cardoso CA, Darmont MQ, Souza E, Andrade SD, D'Al Fabbro MM, et al. Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy: results of a multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:563–71.
15. Pliapat T, Naiwatanakul T, Rattanasuporn N, Sangwanloy O, Amornwichee P, Teeraratkul A, et al. Reduction in mother-to-child transmission of HIV in Thailand, 2001-2003: results from population-based surveillance in six provinces. *Aids*. 2007;21:145–51.
16. Bailey H, Townsend C, Cortina-Borja M, Thorne C, European Collaborative Study in EuroCoord. Insufficient antiretroviral therapy in pregnancy: missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Europe. *Antivir Ther*. 2011;16:895–903.
17. Becquet R, Ekouevi DK, Arrive E, Stringer JS, Meda N, Chaix ML, et al. Universal antiretroviral therapy for pregnant and breast-feeding HIV-1-infected women: towards the elimination of mother-to-child transmission of HIV-1 in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1936–45.
18. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouziou C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load < 500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010;50:585–96.
19. Nishimoto TM, Eluf Neto J, Rozman MA. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV-1): evaluation of control measures in the city of Santos. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;51:54–60.
20. Mofenson LM. Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2010;50:S130–48.
21. Fernandes RC, Ribas GF, Pires e Silva D, Gomes AM, Medina-Acosta E. Persistent operational challenges lead to non-reduction in maternal-infant transmission of HIV. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:503–8.
22. 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;38:87–95.