

# Transmissão vertical do HIV: uma revisão sobre o tema

## *Vertical transmission of HIV: a review*

Luciana Friedrich<sup>1</sup>, Mariana Menegotto<sup>2</sup>, Amanda Milman Magdaleno<sup>3</sup>, Carmem Lucia Oliveira da Silva<sup>4</sup>

### RESUMO

A Organização Mundial de Saúde estima que 78 milhões de pessoas, incluindo 3,3 milhões de crianças, foram infectadas pelo HIV. Nos Estados Unidos da América, Europa e outros países desenvolvidos, a transmissão vertical foi dramaticamente reduzida na última década devido à terapia antirretroviral combinada, parto cesáreo e substituição do aleitamento materno por fórmula para todos os recém-nascidos filhos de mães com HIV. Nestes países, as taxas de transmissão vertical chegam a ser tão baixas quanto 1%. Entretanto, estas taxas podem ser muito mais altas em países em desenvolvimento, devido à maior prevalência da doença em mulheres em idade fértil, falta de acesso universal às medicações e ausência de alternativa segura ao aleitamento materno. O objetivo deste artigo é descrever o panorama de transmissão vertical no mundo e particularmente no Brasil, e discutir os principais fatores que afetam a transmissão no nosso meio.

*Descritores:* AIDS, infecção HIV, transmissão vertical, crianças.

### ABSTRACT

The World Health Organization estimates that 78 million people, including 3.3 million children, have been infected with HIV. In the United States, Europe and other developed countries, vertical transmission has been drastically reduced in the last decade due to combined antiretroviral therapy, cesarean section, and formula-feeding to all newborns of HIV-infected mothers. In those countries, vertical transmission rates may be as low as 1%. However, much higher rates can be found in resource-limited countries, because of the higher prevalence of the disease in women of reproductive age, poor access to medication, and no safe alternatives to breastfeeding. The objective of this article was to describe the current panorama of vertical transmission of HIV in the world and particularly in Brazil, and to discuss the main factors affecting vertical transmission in our setting.

*Keywords:* AIDS, HIV infection, vertical transmission, children.

### Uma visão geral sobre a epidemia no mundo

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 78 milhões de pessoas tenham sido infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) durante a epidemia atual e que 39 milhões de homens, mulheres e crianças tenham morrido. O HIV representa um dos problemas de saúde

mais sérios do mundo. Um dos elementos essenciais da orientação estratégica da OMS para atingir os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio das Nações Unidas para conter a propagação da doença é a eliminação de novas infecções por HIV em crianças<sup>1</sup>.

1. Médica Pediatra e Neonatologista. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria - Faculdade de Medicina, UFRGS.

2. Residente de Pediatria - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA.

3. Acadêmica de Medicina - Universidade Luterana do Brasil, ULBRA.

4. Pediatra. Mestre em Pediatria. Coordenadora do Programa de AIDS do HCPA. Membro do Comitê de Transmissão Vertical do HIV e Sífilis Congênita no Município de Porto Alegre. Membro da Comissão Assessora de TARV do Departamento DST/AIDS do Ministério da Saúde do Brasil.

Como citar este artigo: Friedrich L, Menegotto M, Magdaleno AM, Silva CL. Transmissão vertical do HIV: uma revisão sobre o tema. Bol Cient Pediatr. 2016;05(3):81-6.

Atualmente, 16 milhões de mulheres vivem com o HIV e muitas delas em idade reprodutiva. São complicadas pela infecção por HIV em todo o mundo 1.600.000 gestações e estima-se que as taxas de transmissão vertical (TV) sejam, na ausência de intervenção terapêutica, tão elevadas quanto 31%<sup>2,3</sup>. Entre as infecções em crianças menores de 15 anos, 90% correm através de TV, e 90% destas ocorrem na África Subsaariana. Em 2011 ocorreram aproximadamente 330.000 novas infecções pediátricas, trazendo o número total de crianças infectadas mundialmente a assustadores 3,3 milhões desde o início da epidemia, com cerca de 1800 novas infecções diariamente sendo transmitidas de mães para seus bebês, através da gestação, parto ou amamentação<sup>4,5</sup>. Entre as crianças infectadas, metade morre até os 2 anos de vida na ausência de tratamento adequado. O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento podem reduzir a mortalidade e a progressão da doença em até 75%<sup>2</sup>.

Nos Estados Unidos, Europa Ocidental e outros países desenvolvidos, a TV tem sido atualmente reduzida como resultado de profilaxia antirretroviral (ARV) para a gestante e para o recém-nascido (RN), cesariana eletiva quando carga viral materna superior a 1000 cópias/mm<sup>3</sup> e uso exclusivo de fórmula láctea para alimentação de todos os recém-nascidos (RNs) expostos. No entanto, a TV em países com recursos limitados continua alta, devido à grande prevalência da doença em mulheres em idade reprodutiva, falta de acesso universal aos ARV e falta de alternativas aceitáveis, sustentáveis e seguras ao aleitamento materno. A África Subsaariana apresenta a maior epidemia mundial de HIV, contando com 91% das novas infecções entre crianças menores de 15 anos. Esta região também engloba 86% das crianças vivendo com o HIV, e a maioria dos óbitos por AIDS em crianças no mundo. Estima-se que 1,4 milhão de gestantes vivam com HIV no mundo, sendo que 90% delas estão em 19 países na África Subsaariana e na Índia<sup>2</sup>. O número de exposições perinatais ao HIV continua aumentando, devido à maior disponibilidade dos ARV, levando à maior expectativa de vida de mulheres infectadas e uma grande incidência da doença em mulheres em idade reprodutiva<sup>3</sup>.

### **A evolução da transmissão vertical nas últimas décadas**

Antes do desenvolvimento de intervenções preventivas efetivas, as taxas de TV do HIV mantinham-se entre 15-25% em lactentes alimentados com fórmula exclusiva, e entre 25-40% naqueles amamentados ao seio<sup>6</sup>. Em 1994,

o Protocolo 076 do Grupo de Ensaio Clínicos em AIDS Pediátrica (PACGT 076), demonstrou a eficácia de um regime de monoprofilaxia com zidovudina na gestação, no parto e para o RN na redução da TV, que passou de 25,5% para 8,3%, representando uma redução de 67,5%<sup>4,6,7</sup>.

A partir destes resultados, o aconselhamento pré-natal, a testagem e a profilaxia com zidovudina se tornaram padrão no cuidado destas gestantes e bebês em muitos países, entre eles o Brasil, que foi um dos primeiros países a implementar o tratamento ARV às gestantes soropositivas para o HIV<sup>8</sup>.

Apesar destes esforços, muitas gestantes ainda não recebiam cuidados pré-natais adequados, não eram testadas para HIV durante a gestação ou não usavam a medicação adequadamente durante o pré-natal. Estes RNs, mesmo recebendo o esquema periparto com zidovudina, apresentavam taxas de TV ainda bastante elevadas, chegando a 12-26%<sup>9</sup>. Surgia, então, a necessidade de novos esquemas terapêuticos de profilaxia pós-exposição para tentar reduzir a taxa de TV nestes neonatos cujas mães não foram adequadamente tratadas durante a gestação. A profilaxia pós-exposição é baseada na premissa de que as drogas ARV utilizadas logo após a exposição do RN serão capazes de inibir a replicação e a disseminação viral, capacitando as defesas do hospedeiro a exterminar o inóculo<sup>10</sup>. Surgiram assim, diversos estudos sugerindo esquemas alternativos de ARV para serem utilizados como profilaxia pós-exposição nos casos de gestações com tratamento inadequado.

Um estudo multicêntrico conduzido no Brasil, Argentina, Estados Unidos e África do Sul avaliou a transmissão intraparto em RNs de mães sem tratamento durante a gestação, comparando 3 grupos de profilaxia pós-exposição: zidovudina (1 droga), zidovudina + nevirapina (2 drogas), e zidovudina + lamivudina + nelfinavir (3 drogas). Os grupos de 2 e 3 drogas apresentaram taxas de TV significativamente menores do que a zidovudina isolada, mas o grupo de 3 drogas apresentou mais efeitos adversos, demonstrando que a profilaxia com 2 drogas é superior à zidovudina sozinha na prevenção da TV<sup>9</sup>.

Com a introdução da terapia antirretroviral combinada (TARc) para as gestantes, no final da década de 90, houve uma redução de 20 vezes nas taxas de TV. O início precoce na gestação, a cesareana eletiva, a profilaxia medicamentosa perinatal e a prática de não-aleitamento (em países onde esta é possível e sustentável), são a melhor combinação para a redução de até 95% da TV em países ricos, levando a taxas inferiores a 2%<sup>3,6</sup>. Es-

tudos demonstram taxas ainda menores de 1%, quando a carga viral materna é suprimida a níveis indetectáveis durante a gestação<sup>3</sup>.

Contudo, a cobertura ARV em gestantes portadoras de HIV continua baixa, com apenas 30% destas recebendo a terapia ARV. Muitos dos neonatos infectados nascem de mães que não têm conhecimento de sua sorologia para HIV, o que destaca a importância de programas de triagem efetivos na gravidez. A idade dos portadores de HIV tem se modificado, havendo um aumento da prevalência entre os 15 e 24 anos, ampliando a proporção de portadoras em idade reprodutiva. Mulheres infectadas por HIV diagnosticadas na gestação são um importante grupo para se focar, pois há menos tempo entre o início do tratamento e o parto para atingir supressão virológica a fim de prevenir a TV. Além disso, embora a adesão ao tratamento seja uma importante questão no tratamento do HIV, uma análise recente demonstrou que menos de 3/4 das gestantes apresentam adesão ideal ao tratamento<sup>1</sup>.

Em 2015, Cuba foi o primeiro país a receber a validação da OMS em relação à eliminação da TV do HIV, definida como menos de 50 casos para 100.000 nascidos vivos, com uma transmissão inferior a 5% em lactentes amamentados ao seio, ou inferior a 2% naqueles não-amamentados, além do uso de ARV por mais de 95% das gestantes<sup>6</sup>. A Tailândia também obteve a meta da OMS na eliminação da TV do HIV. A prevalência do HIV na gestação foi reduzida de 2% na década de 1990 para 0,6% em 2015, e a TV reduziu de 20% a níveis menores de 2%, devido ao uso efetivo de TARc independente do CD4 materno, além da alta cobertura de serviços pré-natais<sup>11</sup>.

Em países onde não há recursos para se suspender a amamentação de bebês expostos ao HIV, estudos demons-

traram que o uso de ARV para lactantes é seguro e reduz efetivamente a transmissão através do leite materno. Assim, o risco de transmissão pós-natal do HIV pode ser reduzido para menos de 2% - um nível que permite contemplar a prevenção da TV mesmo em locais de recursos limitados. A TARc durante a gestação é a intervenção mais efetiva para a prevenção da TV. Os ARV iniciados antes mesmo da concepção e mantidos durante toda a gestação resultam em taxas de transmissão extremamente baixas<sup>6</sup>.

No entanto, esta não é a realidade na maioria dos países que convivem com a epidemia de HIV/AIDS. Dados da OMS para os 22 países onde mais de 90% das gestantes expostas residem, indicam que apenas 44% das mesmas foram testadas para HIV. Entre as que sabidamente convivem com a doença, 73% receberam ARV na gestação, e apenas 61% durante a amamentação. Ainda, apenas 50% das crianças expostas receberam profilaxia com ARV e apenas 44% das mesmas foram testadas até os 2 meses de vida. Finalmente, apenas 32% das crianças que foram diagnosticadas como infectadas estavam recebendo ARV adequadamente<sup>6</sup>. A Figura 1 mostra os principais itens necessários pela prevenção da TV do HIV.

## O panorama de HIV/AIDS no Brasil e no RS

Estimativas demonstram que a prevalência atual da infecção por HIV em grávidas é de 0,38%. Cerca de 80% das infecções em crianças ocorrem através da TV. Devido ao número cada vez maior de grávidas infectadas, o desenvolvimento de programas governamentais e o monitoramento de grávidas têm sido implantados desde 2000 no Brasil e a notificação compulsória de mulheres infectadas e crianças expostas se tornou obrigatória. Porém, estima-se que a triagem atinja apenas 58,3% dos casos esperados de grávidas

1. Prevenir HIV em mulheres em idade fértil
2. Identificar precocemente a infecção em mulheres em idade fértil
3. Assegurar serviços de planejamento familiar e anticoncepção para mulheres infectadas
4. Identificar precocemente a infecção pelo HIV através de *screening* pré-natal universal
5. Assegurar um pré-natal adequado para mulheres portadoras de HIV
6. Reduzir ao máximo a carga viral através do uso adequado de ARV
7. Parto cesáreo quando a carga viral não é reduzida ao máximo
8. Profilaxia neonatal com ARV
9. Substituir adequadamente a amamentação

**Figura 1** - Cascata de eventos para a prevenção da transmissão materno-fetal do HIV<sup>12</sup>

portadoras. De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em relação a gestantes portadoras de HIV, 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%)<sup>13</sup>.

Na última década houve um declínio importante das taxas de TV, de 16% para 2,7%, uma redução relativa de 83,1%. Esta redução ainda é inferior à de alguns países desenvolvidos, que conseguiram chegar a taxas inferiores a 1%<sup>14</sup>.

Estudos realizados no Rio Grande do Sul analisaram as taxas de TV entre 1998 e 2011, demonstrando taxas iniciais de 11,8%, reduzidas até 3,2% no decorrer dos anos dos estudos<sup>13,15,16</sup>.

Porto Alegre é a capital com as maiores taxas de HIV/AIDS no Brasil, com registro de 97,4 casos de Aids por 100.000 habitantes. No ano de 2010 a taxa de TV era de 5,2%, e em 2012, esta foi reduzida até 2,9%<sup>17</sup>.

O Ministério da Saúde do Brasil, em 2012, instituíram o protocolo do uso da nevirapina associada à zidovudina em RNs de mães HIV sem tratamento adequado na gestação<sup>18</sup>.

### **Modos de transmissão vertical**

A TV do HIV pode ocorrer em três períodos: intrauterino, no nascimento (intraparto) ou durante a amamentação (pós-parto). O HIV pode ser transmitido dentro do útero pelo transporte celular transplacentário, 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. A transmissão durante o parto ocorre pelo contato do bebê 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 RN. No período após o parto, a principal forma de transmissão é a amamentação. Em crianças não-amamentadas, a transmissão intraútero tardia e no período intraparto parecem ser os momentos de maior risco para TV. Cerca de 65% das infecções ocorrem no período periparto, e 95% ocorrem até 2 meses antes do nascimento.

### **Infecção intrauterina**

A placenta é comprovadamente uma barreira efetiva à transmissão do HIV durante a gestação, visto que mesmo

antes de haver intervenções eficazes para reduzir a TV, apenas 1 em 4 crianças expostas se tornavam infectadas. Baseado no momento de positividade do exame, sabe-se que apenas 20-25% das infecções ocorrem no ambiente intrauterino, e exames de PCR de fetos abortados indicam que praticamente não existe transmissão no 1º trimestre de gestação, e a transmissão no 2º trimestre, medida através de amniocentese, também é rara. No entanto, no 3º trimestre, a integridade vascular da placenta é significativamente reduzida e a maior parte das infecções parecem ocorrer poucas semanas antes do parto. Foi postulado que estas infecções são principalmente causadas por microtransfusões através da placenta nas fases tardias da gestação<sup>19</sup>.

### **Infecção intraparto**

É a principal forma de TV, compreendendo cerca de 65% das infecções. Refere-se à exposição da mucosa do RN ao sangue materno e outras secreções infectadas durante a passagem do bebê pelo canal de parto. A cesareana protetora realizada antes do início do trabalho de parto pode reduzir o risco de TV em até 50%, possivelmente reduzindo as microtransfusões que ocorrem na fase ativa do trabalho de parto e a exposição da mucosa intestinal e conjuntival do RN do contato com o vírus durante a passagem pelo canal de parto<sup>19</sup>.

### **Infecção tardia através da amamentação**

A amamentação é crucial à sobrevivência do RN em muitos países. No entanto, pode ser responsável por um terço à metade da transmissão vertical. Os primeiros dias de vida são especialmente suscetíveis devido à ausência do suco gástrico, capaz de inativar o vírus, e pela ingestão de macrófagos infectados pelo HIV presentes no colostro materno. Este risco aumenta para 30-50% de toda a TV com o prolongamento da amamentação após os 12 meses de vida. Taxas reduzidas de TV mesmo durante a amamentação, em países de baixos recursos, podem ser obtidas com o uso contínuo de profilaxia com nevirapina durante este período<sup>12</sup>. No entanto, o risco da transmissão do HIV pela amamentação parece exceder seu benefício quando superior a 3-7 meses.

Existe um risco significativamente maior de TV quando a criança é alimentada de forma mista, com leite materno e fórmula, devido à maior penetração do vírus pela mucosa intestinal através das microfissuras provocadas por fórmulas à base de leite de vaca. Para estas, as taxas de transmissão podem ser tão altas quanto 29,2%, e são altamente associadas ao CD4 materno<sup>20</sup>.

## Fatores que influenciam a TV

### **Carga viral e CD4 maternos**

A carga viral elevada e níveis de CD4 inferiores a 200 são os principais preditores da TV<sup>12,16,19,21,22</sup>. Mães com viremia detectável e *status* clínico comprometido têm risco 2-3 vezes maior de transmitir a doença ao seu concepto<sup>20</sup>.

Os ARV reduzem a TV através de dois mecanismos: reduzindo diretamente a carga viral materna, e reduzindo a exposição do RN aos vírus maternos. Além disso, estas medicações atravessam a placenta e atuam como profilaxia pré/pós-exposição ao feto e ao bebê. A OMS recomenda o uso dos ARV em todas as gestantes e lactantes soropositivas para o HIV, iniciando a terapia o mais precoce possível na gestação e mantendo enquanto a criança esteja exposta ao vírus durante a amamentação, nos países onde esta prática é recomendada. A carga viral ao início do tratamento e a duração do mesmo são os principais determinantes da transmissão intraútero, enquanto que uma alta carga viral no parto, ausência de ARV periparto e trabalho de parto pré-termo são os principais determinantes da transmissão intraparto.

### **Carga viral local e infecções periparto**

O HIV pode ser detectado em secreção cervical e vaginal (mesmo na ausência de viremia plasmática) e no leite materno, sendo a contagem viral inversamente proporcional ao CD4 materno. A carga viral local parece estar associada a doenças sexualmente transmissíveis e outros fatores que aumentem a inflamação local e, conseqüentemente, a descamação celular de células infectadas<sup>1,20</sup>. A corioamnionite e outras infecções genitais ascendentes, bem como a instrumentação durante o parto e a passagem do concepto por um canal de parto manipulado ou inflamado são processos que aumentam a exposição aos vírus<sup>20</sup>.

Neonatos de mães com sífilis não tratada durante a gestação têm mais chance de infecção intraútero pelo HIV, devido à inflamação da placenta causada pela sífilis. Além disso, a sífilis, como outras doenças, pode aumentar a carga viral materna e reduzir a contagem de CD4. Nestas situações, outras intervenções, incluindo administração de zidovudina periparto e a profilaxia para o neonato não obtiveram sucesso em prevenir a TV. Mais de 85% dos bebês co-infectados adquiriram o HIV intraútero, antes que qualquer intervenção perinatal pudesse ser realizada<sup>23</sup>.

## **Ruptura prematura de membranas**

A ruptura prematura de membranas superior a 4 horas aumentou o risco de TV (aumento de 2% para cada hora) em uma metanálise em 2001<sup>24</sup>. Em contrapartida, um estudo mais recente não constatou nenhum caso de TV quando as gestantes apresentavam carga viral indetectável, mesmo com ruptura de membrana de até 25 horas. Nessa coorte, apenas carga viral superior a 10.000 cópias/mL foi um fator de risco independente para TV<sup>25</sup>.

## **Parto cesáreo**

Estudos estimam que o parto cesáreo possa reduzir a TV em 25-50%, devido à redução da exposição do neonato às secreções vaginais e, se realizada antes do início do trabalho de parto, reduza também a exposição ao sangue materno que ocorre com microtransfusões materno-fetais durante as contrações do trabalho de parto<sup>20</sup>.

## **Prematuridade e baixo peso**

RNs pré-termo apresentam um sistema imunológico imaturo, estando esta condição associada à maior TV em diversos estudos. Estudos mostrando associação da prematuridade com transmissão intraparto e não intrauterina suportam a hipótese da maior vulnerabilidade dos prematuros à infecção pelo HIV, e não o fato de que a prematuridade fosse consequência da transmissão intrauterina. O baixo peso não foi consistentemente associado ao aumento da TV, embora ambas as condições possam ser causadas pela infecção pelo HIV<sup>19,20</sup>.

## **Discussão**

Para prevenir a TV, a terapia ARV deve iniciar em uma fase precoce da gestação – especialmente para mulheres que requerem ARV para suas próprias indicações clínicas. No momento do parto, o tempo de exposição à ruptura de membranas é importante. A redução do parto prematuro através de um cuidado pré-natal adequado certamente é eficaz na redução da TV intraparto e pós-natal precoce. No Brasil, reforça-se a prática do não-aleitamento materno e o uso exclusivo de fórmula láctea, que é disponibilizada pelas Coordenações de Aids do Ministério da Saúde e do Estado do RS até os 12 meses de vida.

O início de terapia ARV precoce para todas as gestantes infectadas têm o potencial de melhorar substancialmente a saúde materna e a sobrevida, além de tornar a TV um evento raro. No entanto, este novo cenário indica novos

futuros desafios: o grande número de crianças expostas ao HIV e a uma grande variedade de ARV<sup>26</sup>. Diversos estudos recentes vêm demonstrando uma maior morbimortalidade em crianças expostas e não-infectadas, com aumento de hospitalizações e infecções respiratórias inferiores por germes resistentes, possivelmente mediadas por deficiências imunológicas e hematológicas<sup>27</sup>. Estudos adicionais são necessários para definir se estas alterações imunológicas são consequência de uma exposição ao vírus do HIV intraútero e na vida pós-natal precoce ou devido à exposição a uma grande variedade de ARV, bem como à transmissão de diversos patógenos resistentes através da placenta.

### Referências

- Redmond AM, McNamara JF. The road to eliminate mother-to-child HIV transmission. *J Pediatr* (Rio J). 2015;91:509-11.
- Fowler MG, Gable AR, Lampe MA, Etima M, Owor M. Perinatal HIV and its prevention: Progress toward an HIV-free generation. *Clin Perinatol*. 2010;37:699-719.
- Nesheim S, Lampe MA, Kilmarx PH, Harris LF, Whitmore S, Griffith J, et al. A Framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States. *Pediatrics*. 2012; 130(4):DOI: 10.1542/peds.2012-0194.
- Abrams EJ, Landon M. Can we achieve an AIDS-free generation? Perspectives on the Global Campaign to eliminate new pediatric HIV infections. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:S208-12.
- Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, Jamieson DJ, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:726-32.
- Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the elimination of pediatric HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2016;374:761-70.
- Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1409-14.
- Matida LH, da Silva MH, Tayra A, Succi RC, Gianna MC, Gonçalves A, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in São Paulo State, Brazil: an update. *AIDS*. 2005;19(suppl 4):S37-41.
- Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection: Results from the NICHD/HPTN 040 Study. *N Engl J Med*. 2012;366(25):2368-78.
- Gray GE, Urban M, Chersich MF, Bolton C, van Niekerk R, Violari A, et al. A randomized trial of two post-exposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS*. 2005;19:1289-97.
- Lolekha R, Boonsuk S, Plipat T, Martin M, Tonputsa C, Punsuwan N, et al. Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV – Thailand. *Morbidity and Mortality Weekly Report – MMWR*. 2016;65(22):562-66.
- Fowler MG, Gable AR, Lampe MA, Etima M, Owor M. Perinatal HIV and its Prevention: progress toward an HIV-free generation. *Clin Perinatol*. 2010;37:699-719.
- da Rosa MC, Lobato RC, Gonçalves CV, Silva NM, Barral MF, Martinez AM, et al. Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission. *J Pediatr* (Rio J). 2015;91:523-8.
- Matida LH, Santos JNS, Ramos Jr AN, Gianna MC, da Silva MH, Domingues CSB, et al. Eliminating Vertical Transmission of HIV in São Paulo, Brazil: Progress and Challenges. For the Study Group of Vertical Transmission of HIV and Syphilis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:S164-S170.
- 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.
- 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.
- Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO nº 58 (Agosto de 2015). *Aids em Porto Alegre*. Disponível em: [http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu\\_doc/boletim\\_epidemiologico\\_58\\_final.pdf](http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu_doc/boletim_epidemiologico_58_final.pdf).
- Notatécnica nº 388/2012 CQV/D-DST-AIDS-HV/SMS/MS. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais.
- Sripan P, Le Coeur S, Amzal B, Ingsrisawang L, Traisathit P, Huong NNG, et al. Modeling of In-Utero and Intra-Partum Transmissions to Evaluate the Efficacy of Interventions for the Prevention of Perinatal HIV. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126647. doi:10.1371.
- John GC and Kreiss J. Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Epidemiol Rev*. 1996;18(2):149-57.
- Charurat M, Datong P, Matawal B, Ajene A, Blattner W, Abimiku A. Timing and Determinants of Mother-to-Child Transmission of HIV in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106(1):8-13.
- Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux 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.
- Yeganeh N, Watts HD, Camarca M, Soares G, Joao E, Pilotto JH, et al. Sifilis in HIV-infected Mothers and Infants: Results from the NICHD/HPTN 040 Study. *Pediatr Infect Dis*. 2015;34:e52-7.
- 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;173:585-9.
- Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:482.e1-5.
- Matida LH, Santos NJS, Ramos Jr AN, Gianna MC, da Silva MH, Domingues CSB, et al. Eliminating Vertical Transmission of HIV in São Paulo, Brazil: Progress and Challenges. For the Study Group of Vertical Transmission of HIV and Syphilis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:S164-S170.
- Afran L, Knight MG, Nduati E, Urban BC, Heyderman RS, Howland-Jones SL. HIV-exposed uninfected children: a growing population with a vulnerable immune system? *Clin Experimental Immunology*. 2013;176:11-22.

Correspondência:  
Luciana Friedrich  
E-mail: [lfriedrich@hcpa.edu.br](mailto:lfriedrich@hcpa.edu.br)