

Papel da Cesariana Electiva na Prevenção da Transmissão Mãe-Filho do VIH

Ana Catarina Guimarães de Carvalho

Artigo de Revisão Bibliográfica

2010/2011

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Ana Catarina Guimarães de Carvalho

Papel da Cesariana Electiva na Prevenção da Transmissão Mãe-Filho do VIH

Mestrado Integrado em Medicina

Orientadora: Dra. Laura Hora Marques

Co-Orientadora: Dra. Margarida Guedes Carolino

Papel da Cesariana Electiva na Prevenção da Transmissão Mãe-Filho do VIH

Role of Elective Caesarean Section in Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV

***Carvalho, Ana Catarina Guimarães de**

*Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas do Abel Salazar

Correspondência:

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Largo Prof. Abel Salazar, 2

4099-003 Porto

Tel.: +351222062200

E-mail: lmed05056@icbas.up.pt

Agradecimentos

À minha orientadora Dra. Laura Marques pela disponibilidade e orientação imprescindível para a realização deste trabalho.

Aos meus pais e minha irmã por sempre me apoiarem não só neste, como em todos os projectos da minha vida.

Ao Francisco e à Magui pela ajuda preciosa.

RESUMO

Introdução: A transmissão mãe-filho do vírus da imunodeficiência humana (VIH) é a forma mais importante de infecção pelo VIH em crianças. A transmissão ocorre no peri-parto em 70 a 75% dos casos. Por este motivo, a cesariana antes do início do trabalho de parto e da ruptura de membranas, cesariana electiva, pode diminuir o risco de transmissão do VIH, e foi por isso integrada no protocolo de prevenção da transmissão mãe-filho.

Objectivos: Propõe-se com o presente trabalho realizar uma revisão da literatura actual, com base na evidência científica disponível, de modo a avaliar a eficácia versus segurança da cesariana electiva como medida preventiva da transmissão mãe-filho do VIH e recomendações para a sua utilização.

Desenvolvimento: A cesariana electiva reduz em mais de metade a transmissão mãe-filho do VIH em comparação com os outros tipos de parto. Esta intervenção associada à profilaxia com zidovudina e substituição do aleitamento materno resultou numa taxa de transmissão menor que 2%. No entanto, o benefício da cesariana electiva em mulheres com baixa carga vírica tem sido questionado e tem que ser ponderado contra o aumento potencial da morbilidade pós-parto e custos.

Conclusão: A cesariana electiva continua a ser uma intervenção segura e custo-effective para a prevenção da transmissão mãe-filho do VIH em mulheres infectadas com carga vírica elevada, que não fazem anti-retrovirais ou fazem apenas zidovudina. Em áreas onde a terapia anti-retroviral de elevada eficácia está disponível, o parto vaginal pode agora ser disponibilizado para mulheres com carga vírica baixa e sem complicações.

Palavras-Chave: *cesariana electiva, VIH, transmissão mãe-filho, morbilidade pós-parto, segurança, eficácia.*

ABSTRACT:

Introduction: *The mother-to-child transmission of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is the most important form of HIV infection in children. The transmission occurs during the peripartum in 70 to 75% of the cases. For this reason, the caesarean section before the beginning of the labor and the rupture of membranes, elective caesarean section, can diminish the risk of transmission of the HIV, and was therefore integrated in the prevention protocol of the mother-to-child transmission.*

Objectives: *The main goal of the present study is to revise the current literature, on the basis of the available scientific evidence, in order to evaluate the effectiveness versus security of the elective caesarean section as a preventive measure against the mother-to-child transmission of the VIH as well as to provide recommendations for its use.*

Development: *The elective caesarean section reduces in more than half the mother-to-child transmission of the HIV in comparison with the other types of childbirth. This intervention, associated with the prophylaxis with zidovudina and the substitution of the maternal breastfeeding resulted in a transmission rate below 2%. However, the benefit of the elective caesarean section in women with low viral load has been questioned and has thus to be weighed against the potential increase in the post labor morbidity and costs.*

Conclusion: *The elective caesarean section continues to be a safe and cost-effective intervention for the prevention of the mother-to-child transmission of the HIV in women infected with high viral load raised, who do not make antiretroviral treatments or only make zidovudina. In areas where the antiretroviral therapy of high effectiveness is available, the vaginal delivery can now be made available for women with low viral load and without complications.*

Keywords: *elective caesarean section, HIV, mother-to-child transmission, postpartum morbidity, safety, effectiveness.*

ÍNDICE:

<u>Lista de abreviaturas e siglas</u>	5
<u>Introdução</u>	6
<u>Material e métodos</u>	9
<u>Desenvolvimento</u>	10
Evolução do papel da CE na prevenção da TMF do VIH.....	10
• A era pré-HAART.....	10
• A era da HAART.....	11
• Evidências recentes.....	12
Discrepâncias de recursos entre os países.....	14
Relação Custo-Efectividade da CE e TARV.....	15
Morbilidade da CE.....	15
• Morbidade materna.....	15
• Morbidade neonatal.....	18
Recomendações actuais e implicações na prática clínica.....	19
<u>Conclusão</u>	22
<u>Bibliografia</u>	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARV – anti-retrovíricos

AZT – zidovudina (azidotimidina)

ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*

BHIVA – *British Human Immunodeficiency Virus Association*

CE – cesariana electiva

CNE – cesariana não electiva

CNSIDA – Coordenação nacional para a infecção VIH/SIDA

EACS – *European AIDS Clinical Society*

HAART – *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia)

MPP – morbilidade pós-parto

PACTG – *Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol*

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONUSIDA – Organização das Nações Unidas para o programa VIH/SIDA

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

TARV – terapia anti-retroviral

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

SDR – Síndrome do Distress Respiratório

WITS – *Women and Children Transmission Study*

INTRODUÇÃO

A Organização das Nações Unidas (ONU) estima que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) afecte hoje 33 milhões de pessoas, das quais cerca de 16 milhões são mulheres e 2 milhões crianças [1]. Em todo o mundo mais de 2000 crianças diariamente e cerca de 500000 por ano são infectadas pelo VIH como resultado da transmissão mãe-filho (TMF), a grande maioria em países em desenvolvimento. Aproximadamente 330 000 acabam por morrer com a síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA) [2-5].

Em 2001, o VIH/SIDA foi a principal causa de morte na África sub-sariana e a quarta maior causa de morte globalmente. A epidemia tem crescido anualmente desde então [6, 7].

A 31 de Dezembro de 2009, encontravam-se notificados, em Portugal, 37 201 casos de infecção VIH/SIDA nos diferentes estadios de infecção [8]. As estimativas da ONU e Organização Mundial de Saúde (OMS), no mesmo período, apontam que cerca de 42.000 pessoas estejam infectadas (cerca de 0,4% da população Portuguesa) [1]. Menos de 0.2% do total de infectados em Portugal deve-se à TMF, e a incidência desta via de transmissão está abaixo dos 0.5% [1, 8, 9].

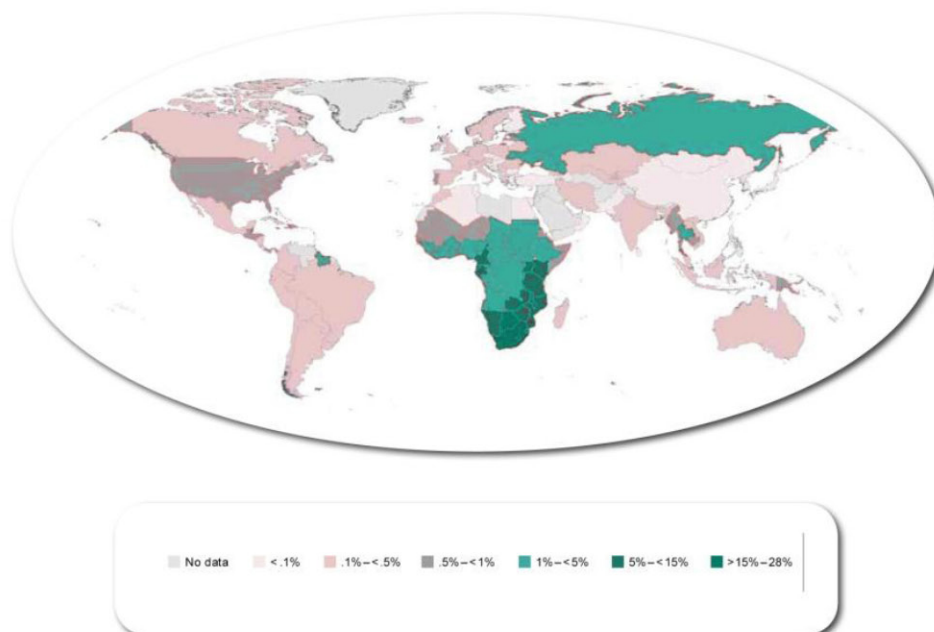


Fig.1 Visão global da incidência da infecção do VIH em 2009, adaptado da ONUSIDA [1].

A identificação da gestante infectada e o seu acesso a uma intervenção terapêutica adequada são fundamentais para diminuir o risco de TMF, uma vez que na ausência de intervenções específicas, a taxa de TMF foi estimada como sendo 15-25% na Europa Ocidental e Estados Unidos e 25-40% na África e na Ásia [6, 10, 11].

A primeira grande conquista no âmbito da prevenção da TMF do VIH surgiu em 1994, quando o *Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076* (PACTG 076) documentou uma redução de cerca de 70% (de 25,5% para 8,3% no grupo exposto) da taxa de TMF do VIH após o tratamento com zidovudina (AZT) da mulher grávida e do seu filho na ausência de amamentação. Este regime juntamente com o parto por cesariana electiva (CE) diminuiu a taxa de TMF para menos de 2% [12].

A TMF ocorre durante o período pré-natal em 25 a 35% do total de casos, a maioria no terceiro trimestre da gravidez; no período peri-parto em 70-75% dos casos; e ainda no período pós-natal em 10-16% dos casos, através do aleitamento materno [4, 5].

Quadro I: Factores implicados no risco de TMF adaptado da CNSIDA [11].

Viricos	Intensidade da replicação vírica Fenótipo
Maternos	Estado clínico, imunológico e nutricional Tabagismo e consumo de drogas
Obstétricos	Duração superior a 4 horas da rotura de membranas Manobras invasivas e tipo de parto
Neonatais	Prematuridade Aleitamento materno Imunológicos
Imunológicos	
Genéticos	

Possíveis mecanismos de transmissão do VIH no peri-parto incluem: transfusão de sangue materno para o feto durante as contracções, libertação de trofoblasto infectado ou células endoteliais vilosas para a circulação umbilical,

deglutição fetal de sangue materno ou outros fluidos corporais infectados, inoculação transmucosal, transporte de partículas virais por células inflamatórias maternas, e ascensão da infecção viral pelo canal de parto [13-16]. A CE, ao dificultar alguns destes mecanismos, pode diminuir o risco de TMF do VIH quando comparado com o parto vaginal ou cesariana não electiva (CNE) [15, 17-19].

Contudo, a cesariana (electiva ou não) pode estar associada a um aumento de morbilidade materna (febre, endometrite, infecção do trato urinário, hemorragia e anemia) e neonatal (síndrome do distress respiratório e taquipneia transitória do recém-nascido), [14, 15, 19, 20]. Além disso, alguns estudos sugerem que a morbilidade pós-parto (MPP) desta intervenção possa ser ainda maior em mulheres infectadas pelo VIH, particularmente se submetidas a CNE [15, 20, 21].

O papel da CE foi documentado para a prevenção da TMF do VIH em mulheres infectadas que não fazem anti-retrovíricos (ARV), ou fazem apenas AZT, superando em grande escala o risco de MPP. No entanto, o risco de TMF do VIH de acordo com o tipo de parto entre mulheres infectadas com baixa carga vírica (quer por a doença não estar avançada ou por estar bem controlada com ARV) não é clara. Pelo que seria importante avaliar a eficácia da CE na prevenção da TMF do VIH em mulheres infectadas com carga vírica indetectável, quer estejam ou não a receber a HAART.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram pesquisados artigos científicos na base de dados da Pubmed e Science Direct.

As palavras-chave utilizadas foram “cesarean delivery”; “HIV” e “Mother-to-child transmission”.

Todos os artigos analisados foram publicados em revistas científicas internacionais com elevado índice de impacto. O período de pesquisa foi compreendido entre 1990 e 2011.

Foram também utilizados os dados epidemiológicos e as orientações de tratamento da mulher grávida infectada pelo VIH elaboradas pela ONU e OMS, bem como as que se encontram preconizadas na Europa (European AIDS Clinical Society – EACS), EUA (Perinatal HIV Guidelines Working Group e American College of Obstetricians and Gynecologist), Reino Unido (British HIV Association Guidelines) e Portugal (Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA).

DESENVOLVIMENTO

- **Evolução do papel da CE na prevenção da TMF do VIH**

A era pré-HAART

Vários estudos publicados, em meados da década de 90, verificaram que a CE diminuía o risco de TMF da infecção pelo VIH em 50-80% quando comparado com o parto vaginal, independentemente do uso da AZT profilática [17, 22-28].

Em 1994, a coorte PACTG 076 documentou uma taxa de TMF do VIH menor que 2% após o tratamento com AZT da grávida e do seu filho e parto por CE, em mulheres que não amamentaram. O ensaio em questão também possibilitou uma melhor elucidação da patogénese da TMF do VIH, nomeadamente a sua ocorrência sobretudo no peri-parto e consequente repercussão positiva da CE, bem como, reconheceu a influência, provavelmente decisiva da carga vírica materna [12].

A demonstração de que a CE, realizada antes do início do trabalho de parto e da ruptura das membranas, tem elevada eficácia na prevenção da TMF do VIH quando associada a ARV durante a gestação, sublinha o importante contributo da exposição fetal a sangue e secreções maternas para o risco acrescido da transmissão da infecção, o que pode, teoricamente, ser contornado por CE [13-16].

Vários estudos retrospectivos Europeus se seguiram, mostrando menor probabilidade da TMF do VIH entre as mulheres que se submetem à CE e recebem profilaxia com AZT do que entre mulheres nas quais apenas uma dessas intervenções é usada [12, 13, 29]. Num estudo francês, a análise multivariada de pares mãe-filho que receberam profilaxia com AZT indicou uma redução de cinco vezes no risco de transmissão associada a CE quando comparada ao parto vaginal, com uma taxa de TMF em mulheres expostas a ambas as intervenções de 0,8% [29]. Também um estudo colaborativo europeu verificou taxas de TMF de 2,0% no grupo da CE e de 7,3% nos outros tipos de parto em pares mãe-filho que receberam profilaxia com AZT pré-natal, no parto e no período neonatal [22].

Em 1998, foi realizada uma meta-análise de dados de pacientes individuais a partir de 15 estudos de coorte prospectivos europeus, resultando num risco de TMF significativamente menor (taxa de redução superior a 50%) em mulheres VIH positivas submetidas à CE. Esta associação permaneceu após ajuste para as

variáveis (uso ou não de TARV, estadio da doença nas mulheres e peso ao nascer dos recém-nascidos), cada uma das quais foi independentemente associada com o risco de TMF [20]. Estes resultados foram suficientes para o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG 1999) e mais tarde a British HIV Association (BHIVA, 2001) lançarem novas *Guidelines* a recomendar CE às 38 semanas para todas as mulheres infectadas pelo VIH [28, 30, 31].

Em Portugal até 1999 o tratamento consistia na administração de AZT na ausência de indicação para tratar a infecção materna. A via de parto era determinada apenas por critérios obstétricos. Em 2001 foram adoptadas directrizes da *American Task Force*, recomendando-se CE às 38 semanas, profilaxia ARV e ausência de amamentação para as mulheres infectadas [32].

A combinação da CE e AZT durante o parto, períodos pré-natal e neonatal, ao diminuir a exposição aos fluidos infecciosos maternos e reduzir a carga vírica materna, resultou efectivamente numa redução ainda maior na probabilidade estimada de TMF além do risco previsto para qualquer "intervenção" isolada [13, 20, 22, 24].

Apesar do efeito aditivo da CE à profilaxia com AZT na diminuição do risco de TMF ter sido comprovado, a transmissão pode ocorrer na presença de VIH resistente ou estar associada a falta de diminuição pré-natal da carga vírica materna. Neste caso, o tamanho do inoculo viral, dado pela concentração de vírus infeccioso no volume de fluidos de transmissão inoculados, pode ser crucial na transmissão peri-parto [13]. Além disso, a transmissão intra-uterina, apesar de rara, não pode ser impedida por cesariana e o tratamento com AZT não a previne completamente [17].

A era da HAART

A TARV com associação de vários fármacos permite reduzir o risco de transmissão para valores inferiores a 2% [11].

Em 2001, em uma pesquisa de 2000 obstetras nos EUA, quase três quartos não recomendou CE para mulheres infectadas em TARV optimizada e carga vírica indetectável, independentemente da contagem de células CD4 [18].

Na Europa, os dados disponíveis também indicavam um aumento da taxa de parto vaginal, alguns médicos e centros começavam a considerar parto vaginal para mulheres em HAART com carga vírica indetectável, apesar do parto vaginal continuar a ser um factor de risco independente para a transmissão em análises multivariadas que incluem a contagem de CD4, mas não a carga vírica [18].

Em 2005 o *European Collaborative Study*, demonstrou uma diminuição na taxa de TMF do VIH para cerca de 1% nos últimos anos, coincidindo com o aumento

adopção de medidas profiláticas. A detecção de RNA do VIH materno foi significativamente associada ao uso de TARV, contagem de células CD4, e tipo de parto [19]. Níveis indetectáveis de RNA do VIH, durante ou perto do parto, foram mais frequentes entre as mulheres que iniciaram HAART antes da gravidez do que em mulheres que começaram o tratamento durante gravidez [19, 33]. Uma carga vírica materna elevada foi o principal factor de risco para a TMF do VIH e o único outro factor capaz de alcançar significância estatística na multivariada análise na era HAART foi a CE [19].

Os níveis de RNA do VIH no parto e TARV pré-natal foram independentemente associados com a transmissão [19, 33]. O efeito protector da terapia aumentou com a complexidade e duração do regime e o tratamento com a combinação de potentes esquemas anti-retrovirais reduziu significativamente morbilidade e mortalidade por VIH [25].

Mesmo na era HAART demonstrou-se uma redução significativa (dois terços) no risco de TMF do VIH associada à CE, independente da carga do RNA do VIH e da TARV materna [19]. Ainda que, na presença de HAART, a taxa absoluta da TMF seja baixa (1% -2%), a CE reduziu ainda mais esse risco (0,5% -1%)[19].

Segundo *Cooper et al*, o risco de TMF entre as mulheres com carga vírica de VIH <1000 cópias / ml foi menor com a TARV, cesariana, maior peso ao nascer e maior contagem materna de células CD4 [25].

A compartimentalização do VIH no trato genital pode explicar a continuidade da eficácia CE, mesmo entre mulheres com carga vírica indetectável. Apesar de uma alta correlação entre a carga vírica plasmática e do trato genital ter sido relatada em mulheres não grávidas, evidências sugerem que há um reservatório separado do vírus no trato genital independente do vírus plasmático [19, 34].

Evidências recentes

Uma abordagem mais tolerante quanto ao tipo de parto em mulheres com supressão viral completa com HAART, tornou-se evidente, com crescimento das taxas de parto vaginal programado [35]

Em estudos recentes, os principais factores de risco de transmissão em mulheres que não amamentam são a alta carga vírica e o parto prematuro. Juntos, esses factores são responsáveis pela maioria dos casos de transmissão [19, 34-36].

Segundo *Read et al*, um aumento do risco de transmissão associado, com parto muito prematuro não foi observado em mulheres a fazer HAART [35].

O papel da carga vírica materna durante a gravidez na TMF está mais provavelmente relacionado com transmissões intra-uterinas, tendo em conta que foi mais improvável a transmissão em mulheres com baixa carga vírica no momento do parto [34, 35].

Com a transmissão pós-parto nos países desenvolvidos a diminuir, devido à evicção da amamentação, e a transmissão intra-parto altamente evitável, com a CE e outras medidas profiláticas, é provável que transmissão intra-uterina seja responsável por uma grande proporção das infecções peri-natais [35].

Townsende et al verificou uma taxa de TMF "residual" em mulheres com carga vírica de 500 cópias /mL no momento do parto tão baixa quanto 0,5%, e o único factor que se manteve independentemente associado à transmissão residual do VIH foi o controlo antecipado dos níveis plasmáticos de RNA viral [34].

Resultados baseados em dados obtidos no Reino Unido e Irlanda mostram taxas de TMF muito baixas: 1,2% do total e 0,8% para as mulheres em tratamento ARV pelo menos nas duas últimas semanas da gravidez. Taxas de transmissão similares entre as mulheres em HAART com CE ou partos vaginais programados foram encontradas (0,7% em ambos os grupos), e a taxa de transmissão foi particularmente baixa (0,1%) em mulheres com HAART que alcançaram supressão viral. Nos casos em que a transmissão ocorreu apesar de HAART, parto vaginal programado ou CE, a maioria das infecções pode ser explicada pela falta de redução da carga vírica, principalmente devido à curta duração do tratamento, falta de adesão ou a transmissão intra-uterina [35].

Alem disso, é preciso ter em conta que o controlo da carga vírica plasmática no momento do parto não reflecte exactamente a replicação do VIH nos compartimentos envolvidos na TMF durante o mesmo. A compartimentalização de VIH no tracto genital, vista anteriormente, foi descrita em mulheres com carga vírica baixa ou indetectável, que estavam a receber TARV e tem sido identificada como factor de risco para TMF [34]. Estudos recentes têm relatado que o VIH do RNA permaneceu detectável nas secreções vaginais em 35% das doentes que transmitiram o vírus, após 28 dias com HAART e em 5% após 18 semanas. Pode-se especular que o prolongamento do controle da replicação viral durante a TARV pode otimizar a redução do VIH nos fluidos genitais [34]. Contudo, é necessária mais investigação para confirmar esta hipótese.

O atraso na diminuição da carga vírica plasmática em caso de mães que transmitiram o vírus reflecte uma maior exposição ao VIH durante a gravidez para a

mãe e poderá estar associado a uma menor protecção contra a TMF do VIH durante o parto [34].

Segundo *Tubiana e tal*, a taxa de TMF em mães com carga vírica menor que 50 cópias / mL foi de 0,4%, concluindo-se que não há limiar abaixo do qual transmissão residual do VIH não possa ocorrer [34].

A falta de controlo precoce e sustentado da carga vírica materna parece estar fortemente associadas a transmissão residual do VIH para os recém-nascidos de mães com baixa carga vírica perto do parto, independente do momento da iniciação da TARV e da contagem de células T CD4 [34, 35].

Há evidências de que estar na concepção HAART e a HAART precoce começando na gravidez foram associados com um menor risco de transmissão viral após o ajuste para a carga [35]. Os benefícios do tratamento precoce, contudo, devem ser contrabalançados com os interesses sobre a toxicidade dos medicamentos e resultados adversos da gravidez. Tem-se relatado um aumento paradoxal do risco de parto prematuro associado com HAART muito precoce nesta população [35].

Aumentar o diagnóstico de VIH nas grávidas poderia ter um impacto significativo em reduzir ainda mais a TMF, pois grande parte das infecções adquiridas no período peri-natal estão agora associadas a crianças cujas mães estão entre mulheres infectadas com elevada carga vírica que permanecem sem diagnóstico no momento do parto [35, 37].

- **Discrepâncias de recursos entre os países**

A TARV na gravidez associada a intervenções como a cesariana electiva e a privação do aleitamento materno tem sido amplamente utilizada na prevenção da TMF do VIH na maioria dos países da Europa Ocidental e América do Norte, onde actualmente se regista uma percentagem de infecção VIH no recém-nascido próxima de zero [8].

Nestes ambientes ricos em serviços de saúde, a identificação precoce da infecção pelo VIH em mulheres grávidas através da rotina de teste pré-natal do VIH e a avaliação imediata do VIH em mulheres grávidas infectadas para apreciação da sua saúde e necessidade de tratamento e TARV ou profilaxia ARV, se a terapia ainda não é necessária, reduziu substancialmente o risco de infecção entre os recém-nascidos durante gravidez e parto [7].

Em países com recursos limitados, a epidemia peri-natal do VIH, em geral, continua imbatível. Ensaios clínicos têm identificado regimes de profilaxia ARV simples, eficaz e relativamente barata que podem ser implementados em ambientes

de recursos limitados. No entanto, a implementação tem sido lenta. A falta de disponibilidade e de acesso ao planeamento familiar e aos serviços pré-natais, as baixas taxas de testes de VIH entre as grávidas e a falta de integração da contagem de células CD4 e da TARV pré-natal, agravadas por limitações de recursos humanos e falta de vontade política em priorizar a saúde materna e prevenção da TMF do VIH, têm contribuído para a lentidão da expansão da prevenção. Além disso, a transmissão do VIH pós-natal através da amamentação continua a ser um desafio significativo [7].

- **Relação Custo-Efectividade da CE e TARV**

A CE é menos rentável quando as taxas de TMF com parto vaginal já são baixas, e mais rentável quando essas taxas de transmissão são maiores, isto é, a CE resulta em poupança de custos entre as mulheres com infecção VIH avançada que não receberam TARV ou receberam apenas profilaxia com AZT e resulta em aumento de custos em mulheres que recebem TARV combinada [2].

Apesar do aumento nos custos globais associados com a CE entre as mulheres que recebem TARV combinada durante gravidez, esta intervenção melhorou os resultados e manteve-se o custo-benefício [2].

A avaliação da eficácia da combinação de TARV na prevenção TMF e dos possíveis eventos adversos maternos e pediátricos relacionados com a exposição a tal terapia é essencial. Diferentes regimes de combinação ARV poderiam ter efeitos diferentes sobre a TMF, bem como, tipos e taxas de complicações e custos de tratamento. Se as taxas de TMF com combinação de ARV atingirem 0%, a CE só iria aumentar os custos e não melhorava os resultados [2].

No entanto, com base nos resultados de *Halpern et al* e *Rectife et al*, a CE mantém-se como uma intervenção com razão custo-eficácia favorável no âmbito de um vasto leque de cenários clínicos [2, 38].

- **Morbilidade da CE**

Morbilidade materna

Estudos anteriores indicam que mulheres infectadas pelo VIH podem ter um risco aumentado de complicações infecciosas peri-parto e pós-parto relacionados com o nível de deficiência imunológica e um risco aumentado de complicações pós-

operatórias, incluindo a morte, principalmente nos países menos desenvolvidos, independentemente do tipo de parto [15, 17-20, 39].

Num estudo europeu de 2001, as taxas de complicações pós-parto observadas em grávidas desde 1986 foram de 29% para mulheres infectadas e 19% para mulheres não infectadas; 43% das mulheres com uma CE teve uma complicação pós-parto em comparação com 13% das que tiveram parto vaginal. Entre as mulheres com CE, aquelas com infecção pelo VIH tinham até cinco vezes um risco aumentado de ter uma complicação grave em comparação com mulheres não infectadas e uma vez e meia maior risco de complicações menores [24].

Em 2003, a infecção pelo VIH num estudo realizado em França, obteve taxas globais de complicações após parto vaginal, CNE e CE de 4%, 12% e 6,4%, respectivamente. A morbilidade materna após a CE é relatada como sendo 5-25 vezes maior do que após um parto vaginal na população geral, com maior incidência após a CNE [18].

No entanto, no mesmo estudo, as mulheres infectadas pelo VIH com parto vaginal tiveram um risco de quatro a cinco vezes maior de febre após o parto em comparação com os controlos, demonstrando que o parto vaginal não é totalmente livre de risco em termos MPP para estas mulheres [18].

Os resultados do *Woman and Infants Transmission Study* (WITS) indicam que a cesariana (electiva ou não) representa um factor de risco independente para qualquer MPP [39]. No mesmo estudo, em comparação com o parto vaginal espontâneo, a CNE foi associada com um aumento da probabilidade da MPP especificamente febre sem infecção, endometrite, e infecção do trato urinário. Como esperado, as cesarianas tiveram hospitalização mais prolongada do que partos vaginais, e mulheres com MPP apresentaram maior período de internamento do que aquelas sem morbilidade [39].

Outros factores, independentemente do tipo de parto, foram associados com o risco de MPP global ou específica. Algumas destas associações não foram inesperadas: o grau de imunossupressão materna (avaliada pelo CD4 + anteparto) e o estadio da doença materna (avaliada por HIV RNA anteparto) foram associados com o risco de MPP em geral, bem como a febre sem infecção e endometrite. Outras associações, embora não necessariamente esperadas, parecem biologicamente plausíveis: o uso de TARV durante gravidez, talvez seja uma avaliação mais indirecta do estágio de doença do VIH da mãe, foi associado com MPP global, bem como infecção do trato urinário, também a diabetes foi associado com MPP em geral, infecção do trato urinário, e endometrite [39].

No estudo *The European Mode of Delivery Collaboration*, a MPP foi analisada de acordo com o tipo de parto (vaginal versus cesariana). A taxa de MPP em geral foi baixa nas mulheres infectadas e complicações graves não foram observadas. A febre pós-parto foi mais comum entre as mulheres que tiveram cesariana (7,6%) em comparação com o parto vaginal (1,6%). Neste estudo, a antibioterapia profilática foi realizada em todas as cesarianas, o que pode estar relacionada com as taxas mais baixas de febre pós-parto em comparação com os observados nas análises da coorte WITS (com antibioticoterapia intraparto administrada durante apenas cerca de dois terços das cesarianas) [17].

A incidência MPP diminuiu significativamente no período de menos de uma década, sugerindo um possível efeito de melhoria no tratamento de mulheres infectadas pelo VIH durante este período de tempo e / ou melhoria do estadió da doença do VIH nas mulheres. Além disso, um cuidado médico mais intensivo das grávidas infectadas pelo VIH, incluindo o uso de ARV, tornou-se agora padrão. Com isto, seria esperado uma diminuição da carga vírica e diminuição da percentagem de células CD4, com o potencial para uma diminuição no risco de MPP. De facto, no estudo WITS, a carga vírica plasmática mediana anteparto diminuiu ao longo do tempo, e o uso de ARV, que não a monoterapia com ZDV, foi associado com um risco diminuído de MPP [39].

A diminuição da MPP coincidiu também com o aumento concomitante de profilaxia antibiótica intraparto e redução da carga vírica plasmática materna [18, 40, 41].

Num estudo de 2010, *Azria et al* não verificou nenhuma diferença relevante nos resultados obstétricos entre mulheres infectadas pelo VIH tratadas sem contra-indicações obstétricas ou infecciosas para o parto vaginal e correspondentes mulheres não infectadas [42].

Estes resultados não são coerentes com as do estudo *The European Mode of Delivery Collaboration* [17] e WITS [39]. As razões para estas diferenças podem estar relacionadas com o período de realização desses estudos e o tipo de tratamento utilizado.

O período de análise foi de 1993-1998 para o *The European Mode of Delivery Collaboration* e de 1995 a 2001 para o WITS, levando à inclusão de muitas mulheres que não beneficiam de TARV e cuja imunidade era menor do que a imunidade de mulheres com tratamento optimizado. Além disso, este estudo inclui apenas as mulheres infectadas pelo VIH sem qualquer contra-indicação ao parto vaginal, o que significa que nenhuma delas tinha uma carga vírica elevada. Também foram

observadas mais complicações pós-parto, principalmente infecciosas, quando a contagem de células CD4 + foi inferior a 200/mL do que quando foi 200/mL ou superior, assim a hipótese de que a HAART é responsável por uma diminuição na MPP parece pertinente [42].

Um estudo recente na Nigéria também não mostrou diferença significativa na prevalência de morbilidades da cesariana entre mães infectados pelo VIH e não infectadas, isto pode dever-se ao facto de as mulheres grávidas infectadas nos países em desenvolvimento serem na sua maioria mulheres jovens de baixa paridade que estão nos primeiros estadios da doença e sem condições co-mórbidas, por isso as complicações desta intervenção foram baixas. Deste modo, pelo menos nos países menos desenvolvidos, os potenciais benefícios associados à CE em termos de diminuição da TMF do VIH parecem superar os potenciais riscos [15].

Morbilidade neonatal

Evidências sugerem que o risco de morbilidade respiratória neonatal (síndrome do distress respiratório e taquipnéia transitória do recém-nascido) seja maior com a cesariana comparativamente ao parto vaginal [15, 43]. Este risco pode ser potencializado pela infecção materna pelo VIH, embora em dois estudos sobre os resultados do tipo de parto em mulheres infectadas sem contra-indicações para o parto vaginal, não foram encontradas diferenças entre mulheres infectadas e não infectadas relativamente aos resultados neonatais [15, 42].

No estudo de coorte P1025, a incidência da síndrome do distress respiratório (SDR) infantil foi mais comum entre os bebés nascidos por CNE, com a CE a apresentar risco intermédio e os nascidos por parto vaginal o menor risco. No entanto, o tipo de parto não foi significativamente associado com SDR infantil após ajuste para idade gestacional e peso ao nascer [44].

O momento ideal para realização da CE é um equilíbrio entre a probabilidade de SDR e os riscos inerentes do início do trabalho de parto e ruptura das membranas antes da CE [41, 43].

Segundo a BHIVA, quando a CE é realizada às 39 semanas a frequência de SDR é de 1 em 300. O risco de SDR dobra por cada semana antecipada do parto, por outro lado os riscos de ruptura de membranas e início do trabalho de parto aumentam quando a gravidez se aproxima do fim. Portanto, quando a mãe tem carga vírica indetectável e HAART optimizada, e não existem outras razões para recomendar uma cesariana, pode ser razoável adiar o parto até às 39 semanas. Sempre que houver

uma carga vírica detectável ou qualquer razão clínica para supor que a mulher vai entrar em trabalho de parto precocemente, a cesariana deve ser programada para as 38 semanas [41, 43].

No estudo P1025 demonstrou-se muito poucos casos de SDR entre os bebés nascidos a termo em comparação com as taxas de SDR de acordo com o tipo de parto, anterior a essa idade gestacional, assim pode garantir-se que as taxas de SDR no grupo da CE com idade gestacional avançada são baixas [44].

Nas mães VIH positivas com carga vírica superior a 1.000 cópias / mL a CE pode diminuir o risco de aquisição da infecção pelo VIH do bebé de 6% para 2-3% [17]. Além disso, se infecção pelo VIH resultar de TMF o recém-nascido pode necessitar de tratamento ao longo da vida. Estes dois factos devem ser comparados com o risco de SDR às 38 semanas de 1-2%. A SDR nessa idade gestacional é facilmente tratável e pouco susceptível de causar problemas a longo prazo, mas pode requerer a admissão, pelo menos, a curto prazo para uma unidade de cuidados intensivos [44].

No P1025, a taxa de SDR associada com uma política de uso de CE para prevenção da TMF da infecção pelo VIH em 38 semanas, foi baixo e comparável às taxas publicadas em relação às mulheres não infectadas pelo VIH. Estes resultados apoiam a segurança, no que se refere à morbilidade respiratória neonatal, da utilização da cesariana para prevenção da TMF do VIH [44].

O risco de morbilidade associada ao tipo de parto também deve ser considerado tendo em conta as consequências potencialmente adversas associados com a exposição do feto ou do bebé aos ARV [43-45].

- **Recomendações actuais e implicações na prática clínica**

A maioria das *guidelines* actuais considera agora a possibilidade de parto vaginal para grávidas sem complicações, em HAART optimizada e carga vírica indetectável [11, 41, 43, 46, 47].

A CE continua a ser recomendada para todas as mulheres que fazem monoterapia com AZT e mulheres em terapia de combinação com viremia detectável. A CE deve ainda ser considerada para mulheres com co-infecção VIH/ vírus da hepatite C [43, 46]. Além disso, a CE é também uma alternativa para mulheres assintomáticas com alta contagem de células CD4 e baixa carga vírica [35].

Em Portugal, segundo as ultimas recomendações da CNSIDA, o parto por cesariana electiva (às 38 semanas de gestação) deverá ser proposto às mulheres com

carga vírica > 1000 cópias/mL, Actualmente, não está esclarecida qual a melhor opção (parto eutócico ou CE) para gestantes com carga vírica detectável, mas < 1000 cópias/mL e a decisão do tipo de parto a efectuar deverá ser individualizada. Preferencialmente será de utilizar uma técnica cirúrgica que limite a exteriorização de sangue [11].

Muitas grávidas infectadas pelo VIH têm parto antes das 36 semanas de gestação, devido a vários factores: alta incidência de ruptura prematura de membranas e parto prematuro, e também a alta incidência de pré-eclampsia e de morte fetal intra-uterina. *Suy et al* no seu estudo num hospital espanhol verificou que entre as mulheres com parto por volta das 36 semanas, mais de 80% atingiram carga vírica indetectável (<200 cópias / mL) e mais de 10% tinham carga vírica <1000 cópias / mL, o que reflecte o facto de que mais de metade das mulheres já estavam em TARV antes da gravidez e uma boa resposta ao tratamento com HAART durante a gravidez. São importantes medições da carga vírica durante a gravidez com boa adesão ao tratamento, pois a carga de RNA viral do VIH no plasma é o factor de risco determinante para a TMF [45].

Neste estudo, ainda que quase dois terços das mulheres com 36 semanas de gestação fossem elegíveis para um parto vaginal, um quinto recusou esta via de parto, preferindo optar por uma CE, e das restantes, apenas 57% tiveram parto vaginal. Isto foi interpretado como sendo resultado de um fenómeno histórico associado à tendência crescente para CE "a pedido" na população geral em alguns países da Europa [45].

O parto vaginal em mulheres infectadas pelo VIH requer cuidados especiais. Os riscos de TMF durante o parto vaginal podem ser aumentados com a monitorização do pH do couro cabeludo no sangue fetal; uso da episiotomia e / ou fórceps e extracção a vácuo; e prolongamento da ruptura de membranas, com um aumento de aproximadamente de 2% do risco com cada aumento de 1 h da duração da ruptura, pelo que estes procedimentos devem ser evitados [43, 45, 46]. Todas estas condições limitam a gestão do trabalho de parto, de tal forma que uma alta percentagem acabará por fazer uma cesariana [45].

A CE foi aprovada para reduzir a TMF do VIH, em mulheres que não estão sob HAART [43, 45, 46]. Embora a CE seja um procedimento exigente, reduz os custos e a bateria intensiva de testes necessários para garantir que o parto vaginal é apropriado nestas mulheres (como medidas repetidas de carga vírica, ecografia e monitorização fetal) [2, 45]. Verifica-se, portanto, uma probabilidade relativamente baixa de uma

grávida infectada ter um parto vaginal bem sucedido e maior potencial de risco de morbilidade materna associada a uma CNE versus CE [45].

Além disso, mulheres em ambientes com recursos limitados, muitas vezes têm replicação do vírus no momento do parto, por isso, há potencial para beneficiar da disponibilidade de CE. [10, 48].

No entanto, não há actualmente nenhuma evidência para sugerir que a CE tenha qualquer benefício adicional na prevenção da TMF do VIH em mulheres a fazer HAART e com uma baixa carga vírica. Além disso, os recém-nascidos por cesariana têm uma maior incidência de SDR neonatal e maior o risco de nova cesariana numa gestação subsequente, ruptura uterina, placenta prévia, além de limitar o número da possível prole [42, 43, 45].

Apesar das *guidelines* para rastreio pré-natal universal da infecção pelo VIH, a identificação tardia da infecção na gravidez é ainda uma barreira para a melhor aplicação das intervenções nos países desenvolvidos, além da falta de cuidados pré-natais em alguns subgrupos de mulheres [19, 35, 37].

CONCLUSÃO

O benefício da cesariana antes do trabalho de parto e antes da ruptura de membranas na prevenção da TMF do VIH foi documentado em meados da década de 90, demonstrando ser um procedimento seguro e eficaz entre as mulheres infectadas pelo VIH que não receberam TARV ou fizeram apenas AZT. Em mulheres que não amamentaram, a profilaxia com AZT juntamente com a CE diminuiu a TMF para taxas inferiores a 2%. A magnitude deste efeito superou muito o risco de MPP associada à cesariana.

Com o reconhecimento da importância da carga vírica e a utilização da HAART em grávidas infectadas, principalmente nos países desenvolvidos, o benefício adicional da CE entre as mulheres infectadas com doença pouco avançada ou bem controlada, nas quais, o risco de TMF é extremamente baixo, não é tão evidente.

No entanto, a dinâmica subjacente à carga vírica do VIH em mulheres grávidas infectadas é imprevisível e o momento da quantificação da carga vírica em que a decisão do tipo de parto é tomada pode ser crucial, mas há poucos dados que sirvam de base a tais decisões. Para além disso, a pesquisa actual sugere que o trato genital pode agir como um compartimento separado para o vírus, portanto, uma carga vírica plasmática indetectável não significa necessariamente que não haja vírus nas secreções cervico-vaginais, podendo o benefício da CE para a prevenção da TMF do VIH persistir mesmo nestes casos.

Algumas questões permanecem sem resposta, tais como se existe benefício da cesariana logo após o início do trabalho de parto ou ruptura de membranas, e se a cesariana ainda tem algum papel em mulheres com carga vírica baixa e em esquema HAART. O papel da CE entre mulheres infectadas pelo VIH quando os recursos são limitados também deve ser melhor definido.

Em suma, a decisão sobre o tipo de parto deve envolver a mãe e o obstetra com avaliação detalhada do risco. A discussão deve levar em consideração a carga vírica materna, dados relacionados com a segurança e a eficácia do parto por cesariana, incluindo os planos de gravidez futura, a eficácia e toxicidade da TARV, e os desejos da própria mãe.

BIBLIOGRAFIA

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Geneva, 2010.
2. Halpern, M.T., et al., *Cost-effectiveness of cesarean section delivery to prevent mother-to-child transmission of HIV-1*. AIDS, 2000. **14**(6): p. 691-700.
3. Shetty, A.K., *Perinatally acquired HIV-1 infection: prevention and evaluation of HIV-exposed infants*. Semin Pediatr Infect Dis, 2005. **16**(4): p. 282-95.
4. De Vries, B.S. and M.J. Peek, *Exploring the mechanisms of intrapartum transmission of HIV. Does elective caesarean section hold the key?* BJOG, 2008. **115**(6): p. 677-80.
5. Surjushe, A. and J. Maniar, *Prevention of mother-to-child transmission*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008. **74**(3): p. 200-7.
6. Newell, M.L., *Antenatal and perinatal strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV infection*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2003. **97**(1): p. 22-4.
7. Mofenson, L.M., *Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-child transmission of HIV infection*. Clin Infect Dis, 2010. **50** Suppl 3: p. S130-48.
8. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Departamento de Doenças Infecciosas. Infecção VIH/SIDA: a situação em Portugal - 31 Dez 2010; Doc. 141.
9. Comunidade dos Países de Língua Portuguesa e Organização das Nações Unidas para a infecção do VIH/SIDA. Epidemia do VIH nos países de língua oficial portuguesa: Situação actual e perspectivas futuras rumo ao acesso universal à prevenção, tratamento e cuidados. Dez 2010.
10. Newell, M.L., *Current issues in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2006. **100**(1): p. 1-5.
11. Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações portuguesas para o tratamento da infecção VIH/SIDA. Abril 2011.
12. Connor, E.M., 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): p. 1173-80.

13. Kind, C., et al., *Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis*. Swiss Neonatal HIV Study Group. AIDS, 1998. **12**(2): p. 205-10.
14. Read, J.S. and M.K. Newell, *Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD005479.
15. Chama, C.M. and J.Y. Morrupa, *The safety of elective caesarean section for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1*. J Obstet Gynaecol, 2008. **28**(2): p. 194-7.
16. De Vries, B.S., et al., *Transplacental haemorrhage may explain the intrapartum transmission of HIV. A pilot study uses flow cytometry to quantify maternal red blood cells in infants born vaginally or by caesarean section*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2008. **48**(6): p. 575-9.
17. *Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial*. Lancet, 1999. **353**(9158): p. 1035-9.
18. Thorne, C. and M.L. Newell, *Mother-to-child transmission of HIV infection and its prevention*. Curr HIV Res, 2003. **1**(4): p. 447-62.
19. *Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(3): p. 458-65.
20. *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): p. 977-87.
21. Jamieson, D.J., et al., *Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(3 Suppl): p. S96-100.
22. *Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one*. The European Collaborative Study. AIDS, 1999. **13**(11): p. 1377-85.
23. Riley, L.E. and M.F. Greene, *Elective cesarean delivery to reduce the transmission of HIV*. N Engl J Med, 1999. **340**(13): p. 1032-3.
24. *HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. European collaborative study*. AIDS, 2001. **15**(6): p. 761-70.
25. Cooper, E.R., et al., *Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **29**(5): p. 484-94.

26. Garmark, V.C., et al., *[Mother-to-child transmission of HIV]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2003. **123**(15): p. 2029-32.
27. Hudson, C.N., *Elective caesarean section for prevention of vertical transmission of HIV-1 infection*. Lancet, 1999. **353**(9158): p. 1030-1.
28. Anderson, J.R., *Cesarean section and perinatal transmission*. Hopkins HIV Rep, 1999. **11**(3): p. 4, 11.
29. Mandelbrot, L., et al., *Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort*. JAMA, 1998. **280**(1): p. 55-60.
30. Bartlett, J.G., *ACOG committee opinion. "Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection" [ACOG committee opinion #219, August 1999]*. Hopkins HIV Rep, 1999. **11**(6): p. 7.
31. *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): p. 279-81.
32. *Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States (revised November 3, 2000)*. HIV Clin Trials, 2001. **2**(1): p. 56-91.
33. McGowan, J.P. and S.S. Shah, *Management of HIV infection during pregnancy*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2000. **12**(5): p. 357-67.
34. Tubiana, R., 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**(4): p. 585-96.
35. Townsend, C.L., et al., *Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006*. AIDS, 2008. **22**(8): p. 973-81.
36. Warszawski, J., et al., *Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort*. AIDS, 2008. **22**(2): p. 289-99.
37. *Therapeutic and other interventions to reduce the risk of mother-to-child transmission of HIV-1 in Europe. The European Collaborative Study*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(7): p. 704-9.
38. Ratcliffe, J., et al., *Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection: alternative strategies and their cost-effectiveness*. AIDS, 1998. **12**(11): p. 1381-8.

39. Read, J.S., 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): p. 236-45.
40. ACOG educational bulletin. *Antimicrobial therapy for obstetric patients. Number 245, March 1998 (replaces no. 117, June 1988). American College of Obstetricians and Gynecologists*. Int J Gynaecol Obstet, 1998. **61**(3): p. 299-308.
41. Jamieson, D.J., et al., *Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(3 Suppl): p. S26-32.
42. Azria, E., et al., *Term labor management and outcomes in treated HIV-infected women without contraindications to vaginal delivery and matched controls*. Int J Gynaecol Obstet, 2010. **111**(2): p. 161-4.
43. de Ruiter, A., et al., *British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008*. HIV Med, 2008. **9**(7): p. 452-502.
44. Livingston, E.G., et al., *Mode of delivery and infant respiratory morbidity among infants born to HIV-1-infected women*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(2 Pt 1): p. 335-43.
45. Suy, A., et al., *Current guidelines on management of HIV-infected pregnant women: impact on mode of delivery*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. **139**(2): p. 127-32.
46. Hawkins, D., et al., *Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV*. HIV Med, 2005. **6 Suppl 2**: p. 107-48.
47. Clumeck, N., A. Pozniak, and F. Raffi, *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults*. HIV Med, 2008. **9**(2): p. 65-71.
48. Buchanan, A.M. and C.K. Cunningham, *Advances and failures in preventing perinatal human immunodeficiency virus infection*. Clin Microbiol Rev, 2009. **22**(3): p. 493-507.