

HIV e gestação: medidas efetivas na redução da transmissão vertical

HIV and embarrassment: effective measures to reduce the vertical transmission

VIH y embarazo: medidas efectivas para reducir la transmisión vertical

Recebido: 19/06/2023 | Revisado: 13/07/2023 | Aceitado: 17/07/2023 | Publicado: 21/07/2023

Jocerone Emerson Nogueira Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6025-3929>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: joceroneemerson1@gmail.com

Danilo Andrade Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3910-319X>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: danilo_al@live.com

Danielle Lais Lopes Barboza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6237-2163>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: daniellelaislopes@gmail.com

Alba Angélica Nunes Mouta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-0224>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: angelicanmouta@gmail.com

Marília Ursulino Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0593-9761>
Faculdade Diferencial do Piauí, Brasil
E-mail: marilaiursulino@hotmail.com

Davi Sérgio dos Santos Pacífico

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4458-9019>
Instituto de Ensino Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: davi_pacifico@hotmail.com

Larissa Oliveira Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1140-8875>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: larissa-the@hotmail.com

Renata Paula Lima Beltrão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3624-6171>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: rplbeltrao@gmail.com

Resumo

O presente trabalho objetiva realizar uma revisão de literatura sobre o controle da transmissão vertical em pacientes que vivem com HIV durante todo o ciclo gravídico-puerperal, buscando apresentar os principais achados e discussões dentro da ciência contemporânea, de forma a evitar os casos de transmissão do binômio mãe-filho. Trata-se, portanto, de uma revisão bibliográfica, de caráter integrativo, construída a partir de artigos científicos publicados nos últimos cinco anos (2017-2021). Foram obtidos 109 artigos, dos quais 16 foram lidos integralmente e fizeram parte da seleção final para esse estudo. A análise dos artigos viabilizou a percepção de que a transmissão vertical representa um importante desafio para assistência das gestantes portadoras do HIV dentro do sistema de saúde, principalmente considerando o acesso deficitário às políticas que garantam proteção aos direitos reprodutivos e promoção da saúde sexual, tendo em vista que a maternidade das mulheres vivendo com HIV apresentam um grande estigma social. Por conseguinte, a partir da análise suscitada, foi possível concluir que há uma limitação na quantidade de informações disponíveis acerca do HIV no Brasil, o que demonstra a real necessidade de estímulo à realização de mais pesquisas sobre essa temática, permitindo que os profissionais tenham acesso a informações e dados epidemiológicos mais condizentes ao contexto local.

Palavras-chave: HIV; Transmissão vertical de doença infecciosa; Zidovudina.

Abstract

The present study aims to carry out a literature review on the control of vertical transmission in patients living with HIV throughout the pregnancy-puerperal cycle, seeking to present the main findings and discussions within contemporary science, in order to avoid cases of HIV transmission. mother-child binomial. It is, therefore, a bibliographic review, of an integrative nature, built from scientific articles published in the last five years (2017-2021). 109 articles were obtained, of which 16 were read in full and were part of the final selection for this study. The analysis of the articles

enabled the perception that vertical transmission represents an important challenge for the care of pregnant women with HIV within the health system, especially considering the deficient access to policies that guarantee the protection of reproductive rights and the promotion of sexual health, taking into account considering that the motherhood of women living with HIV presents a great social stigma. Therefore, from the analysis raised, it was possible to conclude that there is a limitation in the amount of information available about HIV in Brazil, which demonstrates the real need to encourage further research on this topic, allowing professionals to have access to epidemiological information and data more consistent with the local context.

Keywords: HIV; Infectious disease transmissions vertical; Zidovudine.

Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre el control de la transmisión vertical en pacientes que viven con el VIH a lo largo del ciclo embarazo-puerperal, buscando presentar los principales hallazgos y discusiones dentro de la ciencia contemporánea, con el fin de evitar casos de transmisión del VIH. binomio madre-hijo. Se trata, por tanto, de una revisión bibliográfica, de carácter integrador, construida a partir de artículos científicos publicados en los últimos cinco años (2017-2021). Se obtuvieron 109 artículos, de los cuales 16 fueron leídos en su totalidad y formaron parte de la selección final para este estudio. El análisis de los artículos permitió percibir que la transmisión vertical representa un desafío importante para la atención de las gestantes con VIH dentro del sistema de salud, especialmente considerando el deficiente acceso a políticas que garanticen la protección de los derechos reproductivos y la promoción de la salud sexual, teniendo en cuenta considerando que la maternidad de las mujeres que viven con VIH presenta un gran estigma social. Por lo tanto, a partir del análisis planteado, fue posible concluir que existe una limitación en la cantidad de información disponible sobre el VIH en Brasil, lo que demuestra la necesidad real de incentivar más investigaciones sobre este tema, permitiendo que los profesionales tengan acceso a información epidemiológica y datos más consistentes con el contexto local.

Palabras clave: VIH; Transmisiones verticales de enfermedades infecciosas; Zidovudina.

1. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus, pertencente à família dos *Lentiviridae*, que apresenta a capacidade de destruir as células de defesa do sistema imune do portador, tornando-o suscetível ao ataque de outras doenças oportunistas. O mecanismo geral do HIV é complexo e multifatorial, o qual envolve o tropismo do vírus pelos receptores presentes na membrana das células CD4+ do hospedeiro, tornando o caráter de evolução da doença insidioso, uma vez que depende de diversos fatores imunes inerentes ao organismo, que podem levar a um comprometimento imunológico grave, denominado síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Dessa forma, o manejo adequado para o controle do HIV constituiu-se como um grande desafio para a assistência ofertada pelos profissionais de saúde brasileiros, de acordo com a demanda necessária na rede de atenção (Brasil, 2018).

A infecção pelo HIV caracteriza-se como sexualmente transmissível e possui grande impacto social, principalmente por trazer estigma discriminatório ao seu portador. Além disso, o quadro clínico do paciente que vive com HIV é, em muitas situações, de difícil tratamento e de controle bastante complicado. Existem muitos fatores envolvidos na melhora clínica relacionado ao quadro, como por exemplo, o acesso ao serviço de saúde, a disponibilidade de medicação adequada, e a adesão ao tratamento proposto (Brasil, 2020).

O Sistema Único de Saúde (SUS) preconiza o acompanhamento e o tratamento do HIV ao longo da gestação e pós-parto de mulheres vivendo com HIV, considerando ainda políticas que garantem proteção aos direitos reprodutivos e promoção da saúde sexual, tendo em vista que a maternidade das mulheres vivendo com HIV é fortemente impactada pelas sobrecargas psicossociais relativas ao estigma social enfrentado (Bellotto, *et al*, 2019; Brasil, 2020).

De acordo com Bellotto *et al* (2019), há um delicado contexto de vulnerabilidade das mulheres frente ao HIV associado às desigualdades de gênero, interseccionadas com outros marcadores como classe social e raça. Soma-se a essas vulnerabilidades, o forte temor da transmissão vertical, cujo conceito compreende a passagem de alguma forma de infecção da mãe para o feto no período intrauterino ou durante o momento do parto, podendo se estender ainda ao momento do aleitamento (Bellotto, 2019; Brasil, 2020).

Em 2017, aproximadamente 1,5 milhões de portadoras do HIV engravidaram e cerca de 45% das crianças nascidas adquiriram o vírus, principalmente por não ter sido realizado o acompanhamento recomendado. A terapia antirretroviral é uma medida que pode ser usada durante a gestação, visando a redução da transmissão vertical, trazendo, portanto, uma melhor perspectiva com relação à saúde da criança e uma melhora na qualidade de vida para a mulher (Hofer, *et al.*, 2017; Siemieniuk, *et al.*, 2017; Guimarães, *et al.*, 2019; Esaú, *et al.*, 2020).

O controle da transmissão vertical representa um desafio às políticas públicas, as quais são dependentes de informações acerca de dados epidemiológicos. No ano de 2018, por exemplo, no Brasil foram registradas cerca de 11.000 notificações de grávidas com HIV. O pré-natal configura-se como sendo um meio valioso para barrar a possibilidade da ocorrência de transmissão do HIV, visto que o risco de aquisição viral se estende durante toda a gestação, no momento do parto ou através do aleitamento (Siemieniuk, *et al.*, 2017; Bick, 2018; Domingues, *et al.*, 2018; Gouvêa, *et al.*, 2020).

A taxa nacional de cobertura para a realização dos testes para o HIV é de 80%, considerada, portanto, como moderada quando comparada com a meta estipulada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que prevê uma taxa de 95% ou mais. A falha na execução do rastreio, a não adesão ao tratamento, ou seu início tardio, além do pré-natal inadequado, são configurados como alguns dos principais elementos atrelados às falhas que levam à transmissão vertical (Siemieniuk, *et al.*, 2017; Domingues, *et al.*, 2018; Guimarães, *et al.*, 2019).

O objetivo do presente trabalho foi o de realizar uma revisão de literatura integrativa acerca do HIV e gestação, buscando apresentar os principais meios disponíveis para evitar a transmissão vertical.

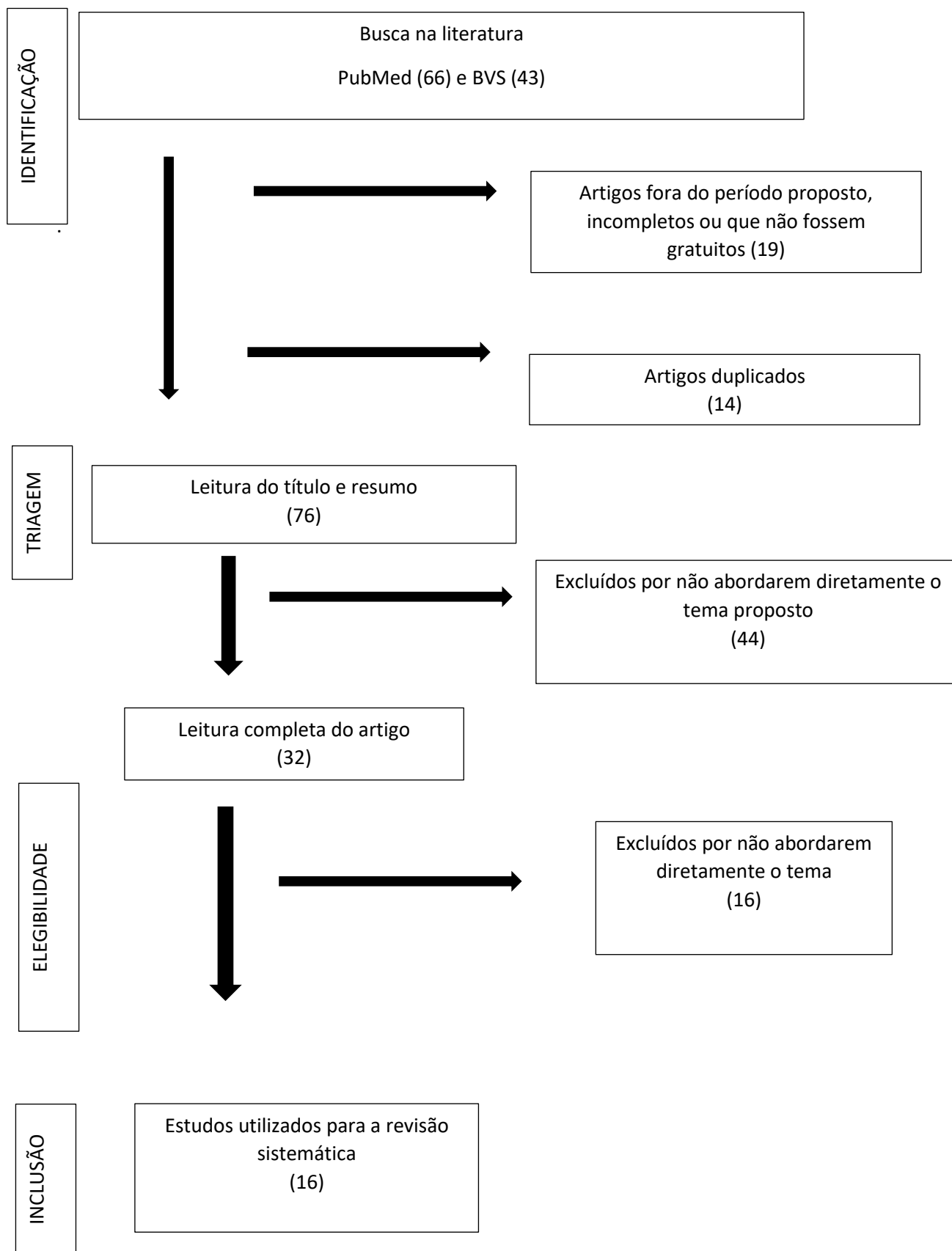
2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre HIV e gestação: medidas efetivas na redução da transmissão vertical. Realizou-se a busca bibliográfica dos artigos sobre o tema relacionado usando os seguintes descritores: “*Zidovudina*”, “*HIV*” e “*Transmissão vertical*”. A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os 3 descritores em associação, utilizando como filtro artigos publicados nos últimos 5 anos e disponibilização do artigo de forma completa. Foram incluídos artigos originais, pesquisas quantitativas e qualitativas, estudos retrospectivos, artigos de revisão e estudos de casos. A busca final dos artigos na base de dados PubMed resultou no encontro de 66 artigos e na BVS em 43 artigos. Esse tipo de estudo visa sintetizar resultados obtidos em uma pesquisa na literatura, de forma ordenada e que segue alguns critérios (Ercole *et al.*, 2014).

A pesquisa foi composta de dois momentos, inicialmente o pesquisador buscou separar os artigos por meio do título e resumo, nesta etapa foram excluídos 79 artigos que não se adequavam aos interesses do presente trabalho e posteriormente foram excluídos 14 artigos que se encontravam de forma repetida nas diferentes plataformas de pesquisa. Após a leitura e exclusão dos títulos e resumos, foram selecionados 16 artigos para construção deste trabalho. Em complementação também foi consultado o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais desenvolvido pelo Ministério da Saúde de 2018.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período proposto, publicados de forma completa e gratuita. Critérios de exclusão: materiais que não fossem artigos,

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos utilizados para a revisão.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados

O Quadro 1, descrito abaixo, representa uma síntese dos artigos utilizados para a elaboração deste artigo.

Quadro 1 - Artigos selecionados para a composição do estudo, abordando a revista, ano de publicação, objetivos e seus respectivos resultados principais.

AUTOR	ANO	OBJETIVO	RESULTADO
1. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis	2017	Avaliar o impacto de vários esquemas antirretrovirais/antivirais em gestantes vivendo com HIV ou vírus da hepatite B (HBV).	Dez estudos (sete ECRs) preencheram os critérios de inclusão para desfechos maternos e infantis, e 33 estudos adicionais (12 ECRs) preencheram os critérios de inclusão para desfechos específicos para VHB. A comparação mais comum foi tenofovir e emtricitabina versus zidovudina e lamivudina. Não houve diferença aparente entre os regimes à base de tenofovir e alternativas nos desfechos maternos, incluindo eventos adversos laboratoriais graves (baixa certeza) e eventos adversos clínicos graves (certeza moderada).
2. Avaliação da cascata de cuidado na prevenção da transmissão vertical do HIV no Brasil	2017	avaliar a cascata de cuidado da redução da transmissão vertical do HIV nos estados do Amazonas, Ceará, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e no Distrito Federal, usando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).	Entre os anos de 2007 e 2012, cresceu a taxa de detecção de HIV na gestação em 5 estados, variando de 7,3% no Distrito Federal a 46,1% no Amazonas, com redução de 18,6% no Rio de Janeiro. Menos de 90% das mulheres usaram antirretroviral durante o pré-natal, incluídas as que já se sabiam portadoras do HIV. A realização de cesárea eletiva foi baixa. A taxa de detecção de AIDS em crianças menores de 5 anos como proxy da transmissão vertical do HIV apresentou uma redução de 6,3% entre 2007 e 2012, sendo a maior no Rio Grande do Sul (50%), que apresentou as maiores taxas do período, enquanto no Espírito Santo ocorreu o maior aumento (50%).
3. The cascade of care to prevent mother-to-child transmission in Rio de Janeiro, Brazil, 1996-2013: improving but still some way to go.	2017	Descrever a cascata de atenção à transmissão vertical do HIV (PTV) em uma clínica pediátrica de referência do Rio de Janeiro e avaliar os principais fatores possivelmente associados à transmissão do HIV.	A cascata de cuidados de PTV HIV melhorou de 1996/2000 para os períodos posteriores, mas não de 2001/2006 a 2007/2013. O principal fator independentemente associado à infecção pelo HIV ao longo do tempo foi o aleitamento materno. No período 1996/2000, a falta de uso de antirretrovirais durante o trabalho de parto foi associada à transmissão do HIV.
4. Perfil de gestantes infectadas e crianças expostas ao HIV atendidas em serviço especializado do sul do Brasil	2018	o objetivo desse estudo foi caracterizar o perfil social e clínico das gestantes infectadas pelo HIV, os fatores associados à prevenção da transmissão vertical e analisar a qualidade das informações disponíveis nas fichas de notificação do SINAN e prontuários de gestantes infectadas e crianças expostas ao HIV em um serviço especializado no interior do Rio Grande do Sul.	A caracterização das mulheres infectadas representa um cenário brasileiro entre adultos jovens, baixa escolaridade e ocorrência de situação de trabalho não remunerado. A maioria das mães realizou tratamento durante a gestação e realizou pré-natal com a intenção de aplicar as medidas profiláticas preconizadas pelos protocolos nacionais. Identificou-se maior ocorrência de incompletude de dados nos fatores de prevenção da transmissão vertical.
5. Mother to child transmission of HIV in Brazil: Data from the "Birth in Brazil study", a national hospital-based study.	2018	Estimar a transmissão vertical do HIV entre gestantes infectadas identificadas no estudo "Nascer no Brasil" e avaliar as práticas de cuidado prestadas para identificar oportunidades perdidas na prevenção da transmissão da infecção pelo HIV no país.	As 74 gestantes com HIV identificadas no estudo "Nascer no Brasil" tinham idade média de 28 anos, variando de 17 a 42 anos, com 73,7% na faixa etária de 20 a 34 anos. Aproximadamente 75% relataram a cor da pele como 'preta' ou 'parda', 50,1% tinham menos de 9 anos de escolaridade, 30,7% não moravam com companheiro e 70,5% não exerciam atividade remunerada.
6. Pediatric HIV-1 infection: updated strategies of	2018	Revisar as evidências mais recentes sobre a prevenção de transmissão materno fetal em	Novas questões dizem respeito ao regime de terapia antirretroviral ideal para gestantes com bom controle imunológico, o uso de zidovudina intraparto (ZDV) em

prevention mother-to-child transmission		ambientes ricos e limitados em recursos, focando em novas abordagens possíveis.	gestantes com baixa carga viral, a otimização da profilaxia nos locais onde a amamentação é recomendada e o uso de profilaxia neonatal combinada (CNP) em lactentes de alto risco para MTCT. O controle viral completo, nos últimos anos, alcançado na maioria das gestantes infectadas, levou à mudança da via de parto preconizada, uma vez que o parto vaginal tornou-se uma opção segura e hoje amplamente recomendada. Dados recentes relatam um grande uso de CNP em prematuros: essa prática pode ser perigosa, devido à falta de dados de segurança, e sua eficácia e eficácia não são comprovadas.
7. Optimal Antiretroviral Prophylaxis in Infants at High Risk of Acquiring HIV: A Systematic Review	2018	O objetivo foi realizar uma revisão sistemática para determinar se há evidências para a Organização Mundial da Saúde recomendar a profilaxia aprimorada ou estendida para bebês de alto risco.	Os regimes multidrogas demonstraram reduzir significativamente as taxas de transmissão, em comparação com os regimes mono medicamentosos; no entanto, não houve diferença significativa entre os regimes de 2 e 3 medicamentos.
8. Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs	2018	O objetivo de nossa revisão sistemática e meta-análise de rede (NMA) foi avaliar a segurança comparativa e a eficácia dos medicamentos ART em crianças expostas ao HIV materno e ART (ou sem ART/placebo) em diferentes desenhos de estudo.	A zidovudina administrada com lamivudina e indinavir foi associada ao aumento do risco de partos prematuros, a zidovudina administrada com nevirapina foi associada ao aumento do risco de natimortos e a lamivudina administrada com estavudina e efavirenz foi associada ao aumento do risco de baixo peso ao nascer.
9. Antiretroviral Drug Concentrations in Breastmilk, Maternal HIV Viral Load, and HIV Transmission to the Infant: Results From the BAN Study	2019	Avaliar as associações entre a farmacocinética dos Antirretrovirais e a carga viral do HIV no plasma e no leite materno, a relação entre as concentrações de ARVs no plasma e no leite materno e a subsequente infecção infantil pelo HIV, que possa ser pensado em formas de prevenção.	A concentração plasmática do fármaco acima da EC50 foi associada a menores chances de ter RNA do HIV detectável, e uma taxa reduzida de transmissão do HIV pelo leite materno. Ter concentração de droga no leite materno acima da CE50 também foi associada a menores chances de ter RNA do HIV materno detectável.
10. Association between HIV antiretroviral therapy and preterm birth based on antenatal ultrasound gestational age determination	2019	Avaliar a associação entre terapia antirretroviral (TARV) e parto pré-termo (PTB), quando definido por ultrassom pré-natal padrão ouro versus exame do recém-nascido.	Entre as 720 gestantes avaliadas, o parto prematuro (TBP) com menos de 37 semanas foi de 15,4% por NBS e 18,3% por ultrassonografia. O NBS foi específico, mas não sensível para PTB com menos de 37 semanas (92,0% e 48,5%). As mulheres que receberam TAR baseado em ZDV e baseado em TDF tiveram chances significativamente maiores de PTB inferior a 37 por ultra-som em comparação com ZDV sozinho (razões de chances ajustadas: 1,68; intervalo de confiança de 95% 1,10-2,57 e 2,71; intervalo de confiança de 95% 1,39-5,29), bem como para TBP com menos de 34 semanas.
11. Review of the missed opportunities for the prevention of vertical transmission of HIV in Brazil	2019	A presente revisão de literatura visa destacar lacunas no tratamento preventivo da transmissão vertical do HIV e os fatores de risco no Brasil.	A não realização do pré-natal é o principal fator associado ao aumento do risco de transmissão vertical do HIV, dificultando o diagnóstico materno precoce e a realização de medidas preventivas no pré-natal e, muitas vezes, no periparto e pós-natal. Um pequeno número de estudos discutiu os fatores sociodemográficos, incluindo a baixa escolaridade das gestantes e as inadequações dos serviços de saúde, como dificuldades de agendamento de consultas e equipe destreinada, associada à transmissão vertical.
12. Raltegravir versus efavirenz in antiretroviral-naive pregnant women living with HIV (NICHDP1081): an open-label,		Nosso objetivo foi comparar a capacidade de dois esquemas antirretrovirais triplos (um contendo efavirenz e o outro raltegravir) iniciados em ou após 20 semanas de gestação	408 mulheres foram inscritas no estudo (206 raltegravir, 202 efavirenz) e 394 em estudo deram à luz (200 raltegravir, 194 efavirenz); 307 foram incluídos na análise de eficácia primária (153 raltegravir, 154 efavirenz). 144 (94%) mulheres no grupo raltegravir e 129 (84%) no grupo efavirenz resultado de eficácia (diferença

randomised, controlled, phase 4 trial.		para atingir uma carga viral inferior a 200 cópias por mL no momento do parto em tratamento- mulheres grávidas virgens vivendo com HIV e comparar a segurança e tolerabilidade dos dois regimes.	absoluta 10%, IC 95% 3-18; p=0,0015); a diferença ocorreu principalmente entre as mulheres que entram mais tarde na gravidez (interação p=0,040). As frequências de eventos adversos graves ou com risco de vida foram semelhante entre as mães (30% em cada grupo; 61 raltegravir, 59 efavirenz) e bebês (25% em cada grupo; 50 raltegravir, 48 efavirenz), não houve mortes relacionadas ao tratamento
13. Preventing vertical HIV virus transmission: hospital care assessment	2020	Avaliar a implementação das ações de prevenção da transmissão vertical do HIV	A população foi composta por 46 pares de mães e recém-nascidos. O manejo foi considerado inadequado em 30 casos de parturientes/puérperas (65,2 %) e em 14 casos de recém-nascidos (30,4%).
14. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens: systematic review and network meta-analysis	2020	Avaliar os resultados perinatais adversos associados aos regimes de terapia antirretroviral (TARV) pré-natal.	Das 83.260 citações identificadas, 10 manuscritos foram incluídos, avaliando 6.285 mulheres. Comparado com a monoterapia com zidovudina (ZDV), encontramos um risco maior de BPN após exposição a zidovudina/lamivudina/efavirenz (ZDV/3TC/EFV; risco relativo 1,61; IC 95% 1,03-2,51), tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/ritonavir- lopinavir potenciado (TDF/FTC/LPV/r; 1,64; 1,18-2,29), ou lopinavir potenciado com zidovudina/lamivudina/ritonavir (ZDV/3TC/LPV/r; 1,87; 1,58-2,20). TDF/FTC/LPV/r apresentou um risco aumentado de MBPN, em comparação com a monoterapia com ZDV (5,40; 1,08-27,08). ZDV/3TC/LPV/r apresentou um risco maior de PTB do que a monoterapia com ZDV (1,43; 1,08-1,91) e um risco maior de sPTB do que zidovudina/lamivudina/abacavir (ZDV/3TC/ABC) (1,81; 1,21-2,71). Os regimes contendo LPV/r também apresentaram os maiores riscos de VPTB, SGA e NND,
15. Preventing mother to child transmission of HIV: lessons learned from China	2020	Investigar os efeitos reais da PTV sobre o HIV ao longo do tempo (2004-2018) em duas áreas da China e avaliar os fatores de risco para PTV. As razões para a taxa relativamente alta de transmissão materno fetal foram investigadas preliminarmente, o que poderia beneficiar as políticas relevantes.	No total, 857 mães e seus 899 filhos foram inscritos, e a taxa geral de transmissão vertical foi de 6,6% (IC 95% 5,0-8,2). As taxas de TMF de não intervenção, apenas alimentação com fórmula (FF), profilaxia infantil (IP) + FF, antirretrovirais de dose única (sdARVs) + IP + FF, zidovudina (AZT) isoladamente + IP + FF e terapia antirretroviral combinada pré-natal (cART) + IP + FF foram 36,4, 9,4, 10,0, 5,7, 3,8 e 0,3%, respectivamente.
16. Vertical transmission of HIV from 2007 to 2018 in a reference university hospital in Rio de Janeiro	2020	O objetivo do estudo foi avaliar os fatores associados à transmissão vertical do HIV.	A média de idade das mães foi de 27 anos (14-44), com 12,7% (41) das adolescentes. A maioria (66,8%) sabia que havia sido infectada durante a gestação: 39,4% na gestação atual e 27,4% na gestação anterior. A incidência de TVP foi de 2,7% em 2007-2009, 1% em 2010-2015 e 0 em 2016-2018. A carga viral no 3º trimestre de gravidez foi > 1.000 cópias/mL ou desconhecida em todas as mães com recém-nascidos positivos e em 19% (42/221) das mães com recém-nascidos negativos (p=0,003). A duração do uso de antirretrovirais foi > 4 semanas em 92,3% (264/286) das mães com recém-nascidos HIV-negativos e em 2 no grupo HIV-positivo (p=0,004)

Fonte: Autoria própria.

4. Discussão

A transmissão vertical é a principal forma de propagação viral do HIV em crianças. No Brasil, estimativas demonstram que aproximadamente 84% das crianças com até 13 anos que vivem com HIV foram infectadas por via materna. Sendo assim, o Ministério da Saúde (MS), ao longo dos anos, vem desenvolvendo e aprimorando diversas estratégias para reduzir a possibilidade de ocorrência da transmissão vertical. Os métodos adotados são baseados na realização da terapia antirretroviral (TARV), seleção

da via de parto mediante estabelecimento da carga viral (CV) e da proscricção do aleitamento materno (Miranda, *et al.*, 2017; Veroniki, *et al.*, 2018; Gouvêa, *et al.*, 2020).

A taxa de ocorrência de transmissão de mãe para o filho supera os 25% e em alguns casos pode chegar aos 40% na ausência de medidas adequadas para tratar as mulheres portadoras do HIV. O emprego de medidas profiláticas adequadas, incluindo o planejamento reprodutivo, é, portanto, uma forma encontrada para reduzir esses valores de transmissão para menos de 2% (Siemieniuk, *et al.*, 2017; Domingues, *et al.*, 2018; Guimarães, *et al.*, 2019).

Para evitar que ocorra a transmissão durante a gestação ou no período de aleitamento materno devemos prezar, principalmente, pela efetividade do diagnóstico. Segundo o protocolo do Ministério da Saúde voltado ao paciente portador de HIV toda gestante deve ser testada com o auxílio de testes rápidos ainda no primeiro trimestre de gestação. Se positivo, deverá ser encaminhada a um serviço especializado para que seja realizado o acompanhamento mais capacitado e realização de testes complementares. Menores taxas de transmissão são observadas quanto mais precoce é realizado o diagnóstico, pois permite a instituição do tratamento adequado, que leva a redução da atividade viral e conseqüentemente dos seus efeitos sobre o organismo materno (Domingues, *et al.*, 2018).

Entretanto, todas as medidas só ganham relevância na contenção da transmissão vertical se forem aliadas a um pré-natal bem planejado e que seja realizado um acompanhamento capacitado após o nascimento da criança, seguindo as recomendações estabelecidas. É válido destacar que as mulheres ao receberem o diagnóstico positivo para o HIV devem passar pelo serviço de atendimento envolvendo diferentes profissionais, como, por exemplo, médicos infectologistas e psicólogos, a fim de garantir uma rede de apoio, tendo em vista que após o diagnóstico a trajetória de vulnerabilidade, que a maioria das mulheres se encontra, se potencializa (Miranda, *et al.*, 2017; Gouvêa, *et al.*, 2020).

Uma das vias passíveis de transmissão viral é no momento do aleitamento, essa via representa cerca de 20 a 30 % das formas de transmissão do HIV para a criança. Por muitos anos, uma das alternativas para evitar que mãe que vive com HIV realizasse a amamentação, era através do enfaixamento das mamas usando as ataduras. Porém, apesar dos benefícios que circundam a utilização dessa técnica, tal método, além de desconfortável e doloroso, implica na construção de estigmas relacionados às mães portadoras do HIV (Guimarães, *et al.*, 2019; Dong, *et al.*, 2020).

Atualmente, as técnicas mais usadas para evitar o aleitamento envolvem a associação de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Sendo assim, podemos propor para as pacientes o uso do fármaco inibidor da prolactina, comumente representado pela cabergolina e do uso de outros tipos de materiais capazes de gerar a compressão, a exemplo de tops usados em atividades físicas. As mulheres podem retirar as medicações inibidoras da lactação de forma gratuita no Serviço Único de Saúde (SUS), e a medicação deve ser disponibilizada antes do momento da alta hospitalar (Gouvêa, *et al.*, 2020; Holzmann, *et al.*, 2020).

A doença provocada pelo HIV é bem delicada e envolve diferentes fatores que precisam ser avaliados pelos profissionais que estão realizando o acompanhamento da gestante. É dever da equipe esclarecer todo o tratamento que será ofertado, explicar sobre os riscos e benefícios e principalmente, desmistificar todos os tabus relacionados ao HIV na gestação. A equipe ao planejar o tratamento deve sempre prezar por uma escuta sensível dos medos e expectativas da mulher, visando dar mais segurança para que elas participem ativamente na tomada final das decisões, a fim de garantir uma melhor adesão ao tratamento de escolha, levando em consideração as especificidades dos sujeitos e dos seus contextos (Siemieniuk, *et al.*, 2017; Brasil, 2020).

A realização do monitoramento da gestante é de fundamental importância, principalmente quando há risco maior de contaminação do HIV pela criança. O acompanhamento deve ser realizado especialmente por meios das redes de atenção à saúde, através da garantia do adequado atendimento durante toda a gestação, assim como no momento posterior a essa fase. É importante avaliar a necessidade e possibilidade de encaminhamento da paciente para os serviços especializados a cada consulta (Vasconcelos, *et al.*, 2021; Bick, *et al.*, 2018).

O real foco das ações visa a obtenção de medidas de controle mais efetivas, envolvendo, portanto, a prevenção e o planejamento como focos principais. Essas ações devem ser pensadas juntamente a uma equipe multidisciplinar, para que seja disponibilizado o melhor atendimento em saúde e que esse atenda completamente a necessidade da usuária no serviço (Vasconcelos, *et al.*, 2021; Bick, *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de medidas eficazes com relação a redução da transmissão vertical é um assunto que precisa de constantes atualizações, principalmente com relação aos dados epidemiológicos. As falhas nos registros das notificações compulsórias ou dos dados do paciente, além de outras informações configuradas como relevantes para construção do perfil epidemiológico, dificultam o reconhecimento da real situação do país e reduzem as chances da implementação de medidas mais direcionadas para atender as necessidades dos pacientes, em especial no período gestacional. Algumas variáveis, como escolaridade, categoria de exposição e raça/cor apresentam elevado percentual de registros ignorados, mostrando a necessidade de fortalecer a notificação no sistema (Vasconcelos, *et al.*, 2021; Bick, *et al.*, 2018; Brasil, 2020).

Diversos fatores são envolvidos na transmissão vertical, sendo de extrema importância destacar os fatores atrelados às questões biopsicossociais. A baixa escolaridade, o acesso dificultado ao serviço de saúde e a renda familiar inferior a dois salários mínimos são apontados como fatores de maior risco para a ocorrência de transmissão vertical. A taxa de transmissão no país não é homogênea, sendo observado que nas regiões norte e nordeste a porcentagem é cerca de 18%, enquanto as regiões sul e centro oeste possuem taxa em torno de 7% (Guimarães, *et al.*, 2019).

O acompanhamento mais atento durante o pré natal é muito importante na gestação de mulheres portadoras do HIV, já que uma das grandes questões que envolvem o uso dos antirretrovirais na gravidez é a ocorrência de trabalho de parto prematuro. O risco de prematuridade aumenta em aproximadamente 2 vezes, principalmente quando não há precisão na datação da idade gestacional e quando são usados os inibidores de proteases virais (Domingues, *et al.*, 2018; Lumaca, *et al.*, 2018; Venkatesh, *et al.*, 2019; Holzmann, *et al.*, 2020).

A quantificação da carga viral é um fator de extrema importância para avaliação tanto da paciente, quanto da forma que a gestação vai ser conduzida. O valor da carga viral vai ser um importante meio para dimensionar as chances de transmissão vertical, além de ser uma forma de auxiliar na definição do grupo farmacológico que será administrado nesse momento e qual será a via de parto mais adequada (Domingues, *et al.*, 2018; Venkatesh, *et al.*, 2019; Holzmann, *et al.*, 2020).

Na trigésima quarta semana de gestação deve ser realizada uma nova quantificação da carga viral, se esse resultado for menor que 50 cópias, consideramos a carga como sendo indetectável e de bom prognóstico. Porém, se a carga for maior que 1000 cópias, deverá ser investigado uma possível falha no tratamento, seja devido a interações medicamentosas, por uma resistência ao fármaco ou pela não adesão ao esquema. Além disso, a carga detectável precisa ser manejada de imediato, podendo ser realizada a troca das medicações que compõem o esquema e pela solicitação de uma nova genotipagem viral para que seja estabelecida uma melhor conduta que atenda todas as demandas da paciente (Brasil, 2020).

As metas propostas pela OMS relacionadas ao HIV, fazem parte do projeto "plano global para eliminação das infecções pediátricas pelo HIV", que é um importante direcionador para as redes de saúde que prestam atendimento voltado ao público de gestantes. O impacto na saúde pública que esse plano visa é relacionado com a redução, ao longo dos anos, do número de casos de HIV entre crianças que foram contaminadas via transmissão vertical (Domingues, *et al.*, 2018; Dong, *et al.*, 2020).

A consulta do pré-natal da mulher que vive com HIV quando comparada às demais é bem semelhante, diferindo em alguns exames laboratoriais que vão ser solicitados mais vezes durante a gestação. A contagem de linfócitos T CD4 (LT CD4) e a CV-HIV, são os exames mais realizados por esse grupo de pacientes. Três momentos são cruciais para a avaliação da carga viral, sendo elas na primeira consulta do pré-natal, após o início do uso da TARV (por volta da 2º e 4º semana) e por fim na chegada da 34º semana da gestação. O ideal é que as mulheres, ao iniciarem o uso da TARV, continuem realizando a contagem do CD4 a cada 3 meses para que seja possível realizar avaliação da resposta ao tratamento (Brasil, 2020).

As gestantes que apresentam controle com relação a carga viral são atendidas através do pré-natal de alto risco, já as gestantes que apresentam além da positividade para o vírus, alterações na atividade imunológica e células CD4 menores que 350 cópias, devem ser referenciadas diretamente para acompanhamento mais especializado, onde seja possível ofertar atendimento com profissionais na área da infectologia e que possuam experiência no atendimento ao portador do HIV, por exemplo (Brasil, 2020).

O acompanhamento é realizado de diferentes maneiras durante a gestação. Por meio do fornecimento de medicações antirretrovirais, oferecimento de assistência adequada no pré-natal, seleção da via de parto, emprego da TARV para o recém-nascido e na proscricção do aleitamento materno. Todas essas medidas têm o enfoque em reduzir ano após ano os números registrados de infecção pelo HIV em crianças no país (Beste, *et al.*, 2018; Domingues, *et al.*, 2018; Guimarães, *et al.*, 2019; Dong, *et al.*, 2020).

É recomendado como parte das ações relacionadas ao protocolo de tratamento, a solicitação do teste de genotipagem viral para todas as gestantes que vivem com HIV. Porém, a equipe não precisa esperar que o resultado do exame seja liberado para que seja iniciada a administração do esquema da TARV. A obtenção da supressão da carga viral por meio do uso do esquema farmacológico, é um fator determinante para a prevenção da transmissão vertical (Brasil, 2020).

A instituição da TARV antes do terceiro trimestre gestacional, pode gerar uma redução da transmissão vertical considerável da ordem de 1 para cada 200 nascimentos. Os antirretrovirais são utilizados para atuar sobre a capacidade do vírus em realizar replicação ou de desenvolver outras atividades no organismo parasitado. Para cada tipo de fármaco escolhido haverá um ponto alvo de atuação que permite, portanto, mudança nos níveis de presença viral, até que este se torne indetectável, tendo em vista que quanto mais alto se encontra o índice de carga viral, mais alta é a possibilidade de ocorrência da transmissão vertical (Siemieniuk, *et al.*, 2017; Davis, *et al.*, 2019; Esaú, *et al.*, 2020).

Desde 2013 é recomendado pela OMS que o tratamento seja efetuado por meio do uso da combinação entre diferentes fármacos disponíveis no mercado. Os fármacos antirretrovirais, em sua maioria, são produzidos combinados para que seja facilitada a questão da adesão do paciente ao tratamento de escolha (Anugulruengkett, *et al.*, 2019).

Diferentes fatores devem ser avaliados e levados em consideração na hora da instituição do esquema terapêutico, como, por exemplo, se a mulher já faz uso de alguma TARV, a idade gestacional de início, resposta imune, presença de alguma comorbidade ou de outra doença relevante ao caso, sensibilidade do fármaco ao vírus, segurança do antirretroviral e a própria decisão da mulher em utilizar o esquema proposto (Tshivuila-Matala, *et al.*, 2020).

As classes de fármacos que compõem a terapia antirretroviral são: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), sendo representados pela Zidovudina (AZT), a Lamivudina (3TC), o Abacavi (ABC) e o Tenofovir (TDF). Os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) apresentam a mesma atividade semelhante ao anterior, porém, ele vai diferir quanto a atividade sob grupos de aminoácidos específicos. Os principais representantes são Efavirenz (EFV), a nevirapina (NVP) e a etravirina (ETR) (Brasil, 2019).

Outros agentes que compõem a TARV são os inibidores de proteases, que atuam bloqueando a capacidade do vírus em produzir proteínas no momento em que o mesmo infecta a célula do hospedeiro. Os fármacos mais relacionados a essa capacidade são os Atazanavir (ATV), darunavir (DRV), ritonavir (RTV) e a tipranavir (TPV). Os inibidores de entrada e os inibidores de integrase são outros fármacos que também são utilizados, sendo o primeiro atuante no bloqueio da entrada viral na célula e o segundo no bloqueio da atividade da enzima integrase, que vai impedir que o DNA viral se una ao DNA do hospedeiro. Os principais representantes do primeiro grupo são os Enfuvirtida (T20) e o Maraviroc (MRV). No segundo grupo, temos o Raltegravir (RAL) e o Dolutegravir (DTG) (Brasil, 2019).

Seguindo as recomendações do MS, a mulher que inicia o esquema ainda no primeiro trimestre e que apresenta o resultado da genotipagem viral na hora da consulta deve receber as seguintes medicações: TDF, 3TC e EFV. Quando o resultado

do exame não estiver disponível, o tratamento deve ser iniciado com: TDF, 3TC e ATV. Se houver alguma contraindicação ao uso dos ITRNN, o fármaco pode ser substituído pelo DRV junto com o RTV duas vezes ao dia. Uma particularidade do esquema é que o DTG não deve ser usado para iniciar a TARV em mulheres nas primeiras 12 semanas de gestação, pois há risco para reações adversas (Brasil, 2019).

Quando a mulher inicia tardiamente o tratamento com a TARV, a exemplo quando o tratamento tem início com mais de 13 semanas de gestação, o esquema preferencial é através do uso de TDF, 3TC e DTG que devem ser administrados em doses fixas. No caso da prescrição tardia da TARV, a equipe não precisa esperar o resultado das genotipagem, nem da carga viral e nem dos valores do CD4, pois, quanto mais tempo se espera, mais elevada são as chances de transmissão ao feto. O RAL é indicado para gestantes com contraindicação ao uso do DTG ou quando o esquema é iniciado tardiamente (Brasil, 2019).

Algumas medidas imediatas após o nascimento também são de grande importância para evitar a contaminação, dentre elas realizar a prensão do cordão umbilical da criança, realização da limpeza para retirada de secreções, realização de aspiração das vias aéreas e do conteúdo gástrico, além de banho para retirar qualquer sangue remanescente (Guimarães, *et al.*, 2019; Gouvêa, *et al.*, 2020).

A Rede Cegonha criada pelo MS é um outro ganho relacionado ao combate a transmissão vertical, esse projeto visa promover diferentes abordagens, dentre elas, é recomendado que a ruptura de membrana fetal só seja realizada durante o momento do parto e que seja administrada uma dose do AZT na mãe no momento do parto e na criança em até 4 horas após o nascimento, complementando a lista de ações que devem ser desenvolvidas durante todo o pré-natal das gestantes que vivem com HIV (Guimarães, *et al.*, 2019; Gouvêa, *et al.*, 2020).

As mulheres que vivem com HIV fazem parte de uma população vulnerável, precisando, portanto, de uma atenção capaz de fornecer todo o amparo e esclarecimentos necessários para compreensão do quadro provocado pelo HIV. Sendo assim, apesar de ao longo dos anos ter se observado uma considerável redução nas taxas de transmissão vertical no Brasil, o número de crianças que ainda adquirem o vírus por transmissão materna é elevado, demonstrando que a necessidade quanto ao cumprimento das metas oriundas do protocolo do MS. O papel desempenhado pela equipe de saúde aliado às medidas de controle da transmissão vertical, são, portanto, um ponto chave para controle desse quadro (Hofer *et al.*, 2017; Domingues *et al.*, 2018; Guimarães *et al.*, 2019; Venkatesh *et al.*, 2019; Holzmann *et al.*, 2020).

5. Conclusão

A transmissão vertical do HIV gera um impacto significativo na saúde pública e desfechos negativos ao longo da vida do portador. O reconhecimento da doença de maneira precoce e a instituição de um tratamento adequado seguindo as atuais recomendações é capaz de reduzir as possíveis complicações comumente observadas com relação ao HIV, melhorando principalmente a qualidade de vida das gestantes diagnosticadas e por conseguinte dos seus filhos. A dificuldade no acesso aos serviços, a não disponibilidade do tratamento e/ou a não adesão ao tratamento de maneira correta são fatores envolvidos diretamente no maior índice de transmissão vertical e que podem implicar em repercussões importantes e onerosas ao Estado quando não combatidas.

Com esse estudo ficou evidente a necessidade de realização de novos estudos sobre esse assunto, visto as limitações de nosso estudo e devido esse assunto estar sempre passando por atualizações, sendo necessário a pesquisa continua

Referências

Bellotto, P. C. B., *et al.* (2019). Entre a mulher e a salvação do bebê: experiências de parto de mulheres com HIV. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*. 23(p.e180556).

- Beste, S., Essajee, S., Siberry, G., Hannaford, A., Dara, J., Sugandhi, N., & Penazzato, M. (2018). Optimal Antiretroviral Prophylaxis in Infants at High Risk of Acquiring HIV: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J*, 37(2), 169-175.
- Bick, M. A., et al. (2018). Perfil de gestantes infectadas e crianças expostas ao HIV em serviço especializado do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 18(4), 791–801.
- Brasil. (2020). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Fluxogramas para prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites B e C nas instituições que realizam parto / *Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis – Brasília: Ministério da Saúde*. 2021.
- Brasil. (2018). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / *Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais*. – Brasília: Ministério da Saúde. 412 p.
- Brasil. (2019). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais / *Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis*. – Brasília: Ministério da Saúde.
- Davis N. L., Corbett, A., Kaulen, J., Nelson, J. A. E., Chasela, C.S., Sichali, D., Hudgens, M. G., Miller, W. C., Jamieson, D. J. & Kourtis, A. P. (2019). Antiretroviral Drug Concentrations in Breastmilk, Maternal HIV Viral Load, and HIV Transmission to the Infant: Results From the BAN Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 80(4):467-473.
- Domingues, R. M. S. M., Saraceni, V. & Leal, M. D. C. (2018). Mother to child transmission of HIV in Brazil: Data from the "Birth in Brazil study", a national hospital-based study. *PLoS One*. 13(2).
- Dong, Y., Guo, W., Gui, X., Liu, Y., Yan, Y., Feng, L. & Liang, K. (2020). Preventing mother to child transmission of HIV: lessons learned from China. *BMC Infect Dis.*, 20(1):792.
- Ercole, F. F., Melo, S. M., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus Revisão Sistemática. *Rev Min Enferm*, 18(1):1-260.
- Esaú, C.J., Morrison, R.L., Shapiro, D. E., Chakhtoura, N., Gouvêa, M. I. S. & de Lourdes, B. T. M, (2020). Raltegravir versus efavirenz in antiretroviral-naive pregnant women living with HIV (NICHDP1081): an open-label, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet HIV*, 7(5).
- Gouvêa, A. D. N., Trajano, A. J. B., Monteiro, D. L. M., Rodrigues, N. C. P., Costa, J. T. D., Cavalcante, M. B., Auar, D. F., Gouvea, E. F. & Taquette, S. R. (2020). Vertical transmission of HIV from 2007 to 2018 in a reference university hospital in Rio de Janeiro. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 30(62).
- Guimarães, M. F., Lovero, K. L., De Avelar, J. G., Pires, L. L., De Oliveira, G. R. T., Cosme, E. M., Salviato, C., De Oliveira, T. R. D., Cabrera, N. B. & Cardoso, C. A. A. (2019). Review of the missed opportunities for the prevention of vertical transmission of HIV in Brazil. *Clinic*. 74(e318).
- Hofer, C. B., Egger, M., Davies, M. A., Frota, A. C. C., De Oliveira, R. H., Abreu, T. F., Araújo, L. E., Witthlin, B. B., Carvalho, A.W., Cordeiro, J. R., Lima, G.P. & Keiser, O. (2017). The cascade of care to prevent mother-to-child transmission in Rio de Janeiro, Brazil, 1996-2013: improving but still some way to go. *Trop Med Int Health*. 22(10). 1266-1274.
- Holzmann, A. P. F., et al. (2020). Preventing vertical HIV virus transmission: hospital: care assessment. *Rev. Bras. Enferm*. 73(3). Página eletrônica.
- Lumaca, A., Galli, L., De Martino, M. & Chiappini, E. (2018). Paediatric HIV-1 infection: updated strategies of prevention mother-to-child transmission. *J Chemother*. 30(4). 193-202.
- Miranda, A. E., et al. (2016). Avaliação da cascata de cuidado na prevenção da transmissão vertical do HIV no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 32(9).
- Siemieniuk, R. A., Foroutan, F., Mirza, R., Mah Ming, J., Alexander, P. E., Agarwal, A., Lesi, O., Merglen, A., Chang, Y., Zhang, Y., Mir, H., Hepworth, E., Lee, Y., Zeraatkar, D. & Guyatt, GH. (2017). Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 7(9).
- Tshivuila-Matala, C. O. O., Honeyman, S., Nesbitt, C., Kirtley, S., Kennedy, S. H. & Hemelaar, J. (2020). Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens: systematic review and network meta-analysis. *AIDS*. 34(11). 1643-1656.
- Venkatesh, K. K., Farhad, M., Fenton, T., Moodley, D., Naik, S., Nakabiito, C., Fairlie, L., Fowler, M. G., Stringer, J. S. A. & Chi, B. H. (2019). Association between HIV antiretroviral therapy and preterm birth based on antenatal ultrasound gestational age determination: a comparative analysis. *AIDS*. 33(15):2403-2413.
- Veroniki, A. A., Antony, J., Straus, S. E., Ashoor, H. M., Finkelstein, Y., Khan, P. A., Ghassemi, M., Blondal, E., Ivory, J. D., Hutton, B., Gough, K., Hemmelgarn, B. R., Lillie, E., Vafaei, A. & Tricco, A. C. (2018). Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs. *PLoS One*. 13(6).