

Resistência a antirretrovirais nas gestantes infectadas pelo HIV: revisão sistemática

Antiretroviral resistance in HIV-infected pregnant women: systematic review

Bruno Vitiritti¹
Júlio Milanezi Neto¹
Agueda Isabel Acela Lopez Perez¹
Daniel Ricardo Monteiro¹
Ernesto Antonio Figueiró Filho²

Palavras-chave

HIV
Fármacos anti-HIV
Resistência a medicamentos
Gestantes

Keywords

HIV
Anti-HIV agents
Drug resistance
Pregnant women

Resumo

A Aids é uma das doenças mais importantes do mundo, sendo a transmissão vertical um dos problemas mais temidos e combatidos. Com a introdução da terapia antirretroviral, a taxa de transmissão é reduzida para menos de 1%. Alguns estudos dizem que a resistência materna é algo grave, pois o feto nasceria com uma cepa resistente, mas evidências científicas não comprovam isso. Observa-se que cada país tem uma forma padrão utilizada no manejo das gestantes infectadas pelo HIV, levando-se em consideração, por exemplo, a carga viral, período gestacional, ou uso prévio de terapia medicamentosa. Mesmo com recomendações padronizadas a resistência pode aparecer, sendo a resistência à nevirapina a mais comum, por esse motivo inúmeros estudos vêm mostrando medidas alternativas para evitar esse evento que tanto amedronta os clínicos.

Abstract

AIDS is one of the most important diseases in the world, and the vertical transmission is the problem more feared and fought. By the introduction of antiretroviral therapy, the vertical transmission rate is reduced to less than 1%. Some studies say the maternal resistance is something serious, because the fetus would be born with a resistant strain, but scientific evidence does not prove it. It is observed that each country has a standard form used in the management of HIV infected pregnant women, taking into consideration, for example, the viral load, pregnancy period or previous use of drug therapy. Even with standardized recommendations, the resistance may appear, and resistance to nevirapine the most common, for this reason many studies have shown alternative measures to prevent this event that both frightens the clinicians.

¹Acadêmicos de medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil.

²Professor Doutor da UFMS – Campo Grande (MS), Brasil.

Endereço para correspondência: Bruno Vitiritti – Rua Plutônio, 56 – CEP: 79021-140 – Campo Grande (MS), Brasil – E-mail: vitiritti08@hotmail.com

Introdução

A Aids é uma das mais importantes epidemias de toda a história. De 1980 a 2011, o Brasil notificou cerca de 608.230 casos da doença, sendo considerado o único país de Terceiro Mundo a ter um sólido programa de políticas públicas voltado para o controle e tratamento da epidemia¹ (A). A região Centro-Oeste é a quarta região em número total de notificações de casos, porém nos últimos cinco anos houve uma estabilização na taxa de incidência da doença na região¹ (A).

As taxas de transmissão vertical do HIV, sem qualquer intervenção, situam-se entre 25% e 30%. Quando analisamos a transmissão vertical, 25% ocorrem intraútero e 75% intraparto² (B). A taxa média de transmissão vertical do HIV que era de 16% no Brasil em 1997, diminuiu gradativamente para 8,6% em 2000 e para 6,8% em 2004³ (A). É importante destacar que o Ministério da Saúde brasileiro utiliza como identificador da transmissão vertical, o indicador de taxa de incidência de Aids em menores de cinco anos de idade.

No Brasil, a terapia antirretroviral está indicada para qualquer gestante infectada pelo HIV, seja apenas portadora do vírus ou já diagnosticada com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. O critério para a manutenção do esquema terapêutico após o parto deve ser avaliado por especialistas⁴ (A).

Tendo em vista a importância do tema para a saúde pública, este trabalho de revisão tem por objetivo discorrer sobre o manejo da terapia antirretroviral nas gestantes portadoras do HIV e destacar as alternativas em caso de resistência aos antirretrovirais.

Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão sistemática no qual se realizou busca nos sites da Cochrane, Bireme, PubMed, utilizando as palavras-chave: “HIV”, “Fármacos Anti-HIV”, “Resistência a Medicamentos” e “Gestantes”. Durante o período de busca, mês de maio de 2012, foram encontrados 76 artigos. O critério de inclusão para a revisão foi o artigo ter um grau de evidência A ou B. Esta classificação foi baseada na classificação proposta pela Associação Médica Brasileira como citado a seguir:

- A Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados).
- B Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle).
- C Relatos ou séries de casos (estudos não controlados).
- D Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Os critérios de exclusão foram os artigos não estarem nos idiomas inglês, espanhol ou português. Sendo assim, foram separados para leitura 23 artigos, sendo 3 revisões de literatura, 5 consensos, 15 ensaios-clínicos.

Discussão

A visão geral da resistência aos antirretrovirais

O primeiro caso notificado de Aids em mulheres ocorreu em 1982. Cerca de 30 anos depois, observa-se a chamada feminilização da Aids, sendo que a faixa etária mais comprometida é dos 20 aos 39 anos, compatível com idade fértil da mulher. Em 1985, reportou-se o primeiro caso de transmissão vertical do vírus no Brasil⁵ (B); a partir daí, a saúde materno-fetal em mulheres portadoras do HIV vem sendo um desafio para a área médica. Dentre as intervenções para a preservação da saúde materna e fetal em relação à Aids tem-se a terapia antirretroviral, a qual reduziu significativamente a transmissão vertical do vírus, sendo que a lógica do ataque baseia-se no controle da carga viral plasmática materna⁶ (B).

A introdução da terapia antirretroviral no Brasil, em 1994, com o intuito de prevenir a transmissão materno-fetal do HIV, preconizava o uso da zidovudina (AZT). Porém, estudos demonstraram que a monoterapia com AZT tem pouco efeito sobre a carga viral materna e pode acarretar cepas resistentes ao medicamento⁷ (B), interferindo negativamente na eficácia clínica da profilaxia antirretroviral durante as gestações futuras, bem como na terapia convencional da paciente⁸ (A). Desde 2006, as recomendações brasileiras estabelecem a prescrição em gestantes portadoras do HIV o uso de AZT isolado no pré-natal, ou o esquema tríplice, incluindo nevirapina (NVP) ou nelfinavir (NFV), dependendo da carga viral e da contagem de CD4+. Em junho de 2007, a associação lopinavir/ritonavir (KALETRA®) passou a substituir o NFV durante a gestação. Já a NVP tem sido amplamente utilizada e difundida no país, devido ao seu baixo custo econômico e vantagens como boa absorção oral, além de possuir boa distribuição transplacentária⁷ (B). No entanto, estudos vêm demonstrando o aparecimento de formas mutantes do HIV, acredita-se que isso esteja relacionado com a concentração viral plasmática⁹ (B).

Alguns estudos^{3,4,8} (A) levantam a questão de que a resistência é mais frequente no curto período de tratamento durante a gravidez. Talvez havendo relação com a imunologia da gestante ou com a seleção de cepas virais resistentes aos próprios medicamentos utilizados¹⁰ (A). Um grave problema que se observa em gestantes que apresentam resistência a terapia antirretroviral

é a transmissão da cepa resistente para o feto, isso diminui as possibilidades de tratamento futuro tanto em mãe como em filho.

Deve-se ter em conta que vários fatores influenciam no surgimento de resistência, além da fisiopatologia da doença. Por exemplo, a baixa adesão à terapia antirretroviral em adolescentes e grupos minoritários ou então pacientes que descobrem a infecção durante a gestação. Tudo isso influencia no aparecimento de resistência viral^{8,11} (A).

Distintas alternativas medicamentosas têm sido analisadas e comparadas de tal forma que possam beneficiar tanto ao recém-nascido como a gestante, durante a gravidez e após ela. Dessa maneira, prevê-se a supressão da carga viral materna, redução da transmissão vertical e diminuição da mortalidade infantil.

O preconizado nos serviços de saúde do mundo

Neste tópico, optou-se por apresentar as medidas adotadas por três países distintos (Alemanha, Estados Unidos e Espanha), cujos idiomas dos consensos estavam em inglês e espanhol, quanto ao manejo das gestantes portadoras do HIV.

Segundo a recomendação alemã¹² (A), o regime terapêutico padrão é geralmente uma tripla combinação incluindo dois análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa

(ITRN) mais inibidor de protease (IP) ou NVP. O efavirenz (EFV) foi excluído, devido aos relatos de malformações cerebrais em recém-nascidos de macacas grávidas previamente tratadas com a medicação. Os ITRN mais difundidos são o AZT+lamivudina (3TC). Porém existem alternativas, como a associação de estavudina (d4T)+3TC ou AZT+didanosina (ddI). Os IP mais sugeridos são o KALETRA[®] ou saquinavir/ritonavir (SQV/r). Segundo o consenso alemão, a profilaxia da transmissão vertical, bem como a profilaxia da transmissão no pós-parto, pode ser feita conforme o Quadro 1.

A recomendação espanhola¹³ (A) encontra-se resumida no Quadro 2.

Já a recomendação norte-americana¹⁴ (A) prevê que os regimes antirretrovirais utilizados durante a gestação, tanto para tratamento quanto para profilaxia, devem ser escolhidos com base em testes de resistência.

Mesmo nas mulheres que apresentam resistência ao AZT, sua administração é preconizada via intravenosa durante o parto, pois a transmissão vertical do vírus realmente é evitada com seu uso. É importante ressaltar que a d4T pode ter ação antagonista ao AZT, sendo assim, deve ser suspensa durante o período intraparto e reiniciada após o evento.

Quadro 1 - Recomendações alemãs para profilaxia da transmissão vertical do HIV

Profilaxia da transmissão vertical anteparto

Gestante com carga viral abaixo de 10.000 cópias/mL

- Uso de AZT 2x250mg/dia via oral a partir da 30ª semana de gestação;
- Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), se possível sem EFV, a partir da 30ª semana até o nascimento.

Gestante com carga viral acima de 10.000 cópias/mL

- HAART, se possível sem EFV, a partir da 30ª semana até o nascimento.
- No pré-operatório/intraoperatório, deve-se iniciar AZT intravenoso na mãe na dose de ataque de 1 mg/kg/h e depois manter na dose de 2 mg/kg/h por uma hora até o nascimento.

Profilaxia da transmissão vertical no pós-parto

- Uso de AZT durante duas a quatro semanas para a criança com dose de 2 mg/kg de seis em seis horas, quando a gestação e o nascimento foram sem complicações.

Quadro 2 - Recomendações espanholas para profilaxia da transmissão vertical do HIV

Profilaxia da transmissão vertical em gestantes com infecção por HIV conhecida e sem tratamento prévio

Durante a Gestação, de acordo com a carga viral:

- Indetectável: utilizar AZT profilático desde a 14ª semana de gestação
- Detectável: Utilizar AZT+3TC ou tripla terapia (AZT+ITRN+NVP ou AZT+ITRN+IP), tendo início a partir do segundo trimestre de gestação.

Durante o Parto:

- Utilizar AZT 2 mg/kg em bolus, via intravenosa, no início do parto e, em seguida, 1 mg/kg/h até pinçar o cordão umbilical.

Profilaxia da transmissão vertical em gestantes com tratamento prévio

Durante a Gestação, de acordo com a carga viral:

- Indetectável: Depende do esquema prévio
 - Esquema que já inclui AZT: Manter.
 - Esquema que não inclui AZT (nunca usado): incluí-la no novo esquema, suspendendo d4T, ou manter o esquema inicial.
 - Esquema que não inclui AZT (usado previamente): Não suspender a d4T e incluir um quarto fármaco.
- Detectável:

- Com ou sem AZT, deve-se utilizar um novo regime com três ou quatro fármacos, ao menos no último trimestre.

Profilaxia da transmissão vertical no pós-parto

- Uso de AZT durante duas a quatro semanas para a criança com dose de 2 mg/kg de seis em seis horas, quando a gestação e o nascimento foram sem complicações.

A profilaxia antirretroviral em crianças nascidas de mães com resistência a antirretrovirais deve ser determinada em consulta com um especialista em HIV na área de pediatria. Porém, a profilaxia durante seis semanas com AZT (juntamente com administração de AZT intravenoso intraparto na mãe) continua sendo recomendada.

A administração de AZT intravenoso, segundo o consenso norte-americano, depende de quantas semanas de gestação a mãe estava no momento do parto (Quadro 3).

No Brasil, toda gestante deve receber a terapia antirretroviral com três antirretrovirais, independente da situação sorológica, clínica ou imunológica. Esta deve ser iniciada a partir da 14ª semana de gestação e mantida até o clameamento do cordão umbilical. É preconizado que a zidovudina esteja presente nos esquemas administrados. Além disso, para se evitar a resistência viral, a carga viral da gestante deve ser levada em consideração, ou seja, em gestantes com carga viral alta (>10.000 cópias/mL) deve ser usado o esquema tríplice (AZT+3TC/nelfinavir ou nevirapina). A quimioprofilaxia no momento do parto é feita com zidovudina injetável e segue o esquema abaixo:

- Infusão em acesso venoso de 2 mg/kg na primeira hora, seguida de infusão contínua com 1 mg/kg/h até o clameamento do cordão umbilical.

Na falta de zidovudina injetável, usa-se zidovudina oral, sendo 300 mg dados no início do trabalho de parto e depois a cada 3 horas dar novamente a dose até o clameamento do cordão umbilical. A profilaxia da transmissão vertical no pós-parto é realizada dando-se ao recém-nascido a zidovudina em solução oral, 10 mg/mL, até 24 horas após o parto (preferencialmente até a 8ª hora), na dose de 2 mg/kg de 6 em 6 horas durante 6 semanas.

Como pôde se perceber cada esquema adaptou-se a sua realidade de saúde. O Brasil adaptou o modelo americano, ficando muito parecido com o modelo espanhol.

As possíveis alternativas para evitar a resistência

Em estudo realizado em Malawi¹⁵ (B), avaliou-se o impacto que um curso de sete dias pós-parto de AZT+3TC, associado à dose única de NVP durante o trabalho de parto, teria sobre taxas de resistência a NVP em mulheres infectadas pelo HIV. Como resultado, verificou-se que a resistência a NVP foi significativamente menos comum nos pacientes que receberam a dose única de NVP/AZT+3TC em comparação com a dose única de NVP, respectivamente, às 2 semanas (10 versus 74%) e 6 semanas após o parto (10 versus 64%). Portanto, a adição pós-parto de 7 dias de AZT+3TC à dose única de NVP reduz em 80% o risco de aparecimento de mutações que geram resistência a NVP em mulheres, 2 e 6 semanas após o parto.

Já em outro estudo realizado na Tailândia¹⁶ (B), buscou-se avaliar a eficácia que um curso de um mês de AZT+ddI iniciado ao mesmo tempo que a dose única de NVP tem na prevenção da seleção de mutações que geram resistência a NVP. Verificou-se no resultado final, uma redução de 91% na seleção de mutações que geram resistência aos ITRNN (inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos). Ou seja, o regime de um mês de AZT+ddI pós-parto pareceu seguro, bem tolerado e fácil de aderir, e impediu a seleção da vasta maioria das mutações que geram resistência aos ITRNN.

Na África do Sul¹⁷ (A), um estudo buscou avaliar a eficácia de um curto período de tratamento com AZT+3TC associado à dose única de NVP intraparto em reduzir a resistência aos ITRNN nas mães. Constatou-se que a eficácia estimada, comparando as terapêuticas combinadas (NVP/CBV4 e NVP/CBV7) com a dose única isolada de NVP, foi de 85,6%.

Realizou-se um estudo na Zâmbia¹⁸ (A), avaliando a eficácia do uso de uma dose única de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) intraparto na redução da resistência viral associada ao uso de NVP periparto. Demonstrou-se que a intervenção com TDF/FTC reduziu a frequência de mutações em 60% em 2 semanas e em 55% em 6 semanas pós-parto.

Quadro 3 - Recomendações americanas para profilaxia da transmissão vertical do HIV

Na profilaxia leva-se em conta a idade gestacional

Acima de 35 semanas de gestação:

- 4 mg/kg, via oral, duas vezes por dia, iniciando logo após o nascimento, se possível, dentro de 6 a 12 horas.

Entre 30 e 35 semanas:

- 2 mg/kg, via oral, (1,5 mg/kg via intravenosa) iniciando logo após o nascimento, se possível, dentro de 6 a 12 horas, em seguida a cada 12 horas e, depois de 2 semanas de idade, a cada 8 horas.

Abaixo de 30 semanas:

- 2 mg/kg, via oral, (ou 1,5 mg/kg, via intravenosa) começando de preferência dentro de 6 a 12 horas após o nascimento, em seguida a cada 12 horas. Depois de 4 semanas de idade a administração deve ser a cada 8 horas.

Também na Zâmbia, outro estudo¹⁹ (A) objetivou determinar a associação entre a contagem pré-natal de células CD4+ e o desenvolvimento de resistência viral a drogas após a utilização periparto de NVP para prevenção perinatal do HIV. O estudo concluiu que as mulheres com contagens de CD4+ de 200–350 células/ μ L podem estar em risco aumentado de resistência viral aos ITRNN após o uso periparto de NVP. Dada a alta prevalência de resistência a NVP, a terapia antirretroviral deve ser iniciada entre todas as mulheres grávidas com contagens de células CD4+ \leq 350 células/ μ L.

No Quênia²⁰ (A), buscou-se fazer uma comparação entre a prevalência de resistência depois do uso de regimes curtos de HAART e depois do uso de AZT mais dose única de NVP usada para prevenção da transmissão vertical do HIV-1. Este trabalho fornece evidências de que, em comparação com NVP, a HAART reduz, mas não elimina a resistência.

Por fim, um estudo da Irlanda²¹ (B) buscou avaliar o impacto da terapia antirretroviral tripla temporária na gravidez no aparecimento de resistência a antirretrovirais. Viu-se o aparecimento de resistência genotípica importante na coorte de gestantes. Todas as mutações detectadas foram em mulheres que tomaram regimes contendo NVP. Este estudo sugere que a estratégia de usar a terapia antirretroviral tripla na gravidez pode não proteger as gestantes da resistência, pois há baixas barreiras genéticas. O resumo dos estudos e suas conclusões encontram-se no Quadro 4.

Conclusão

Por se tratar de condição clínica de extrema relevância e importância, o aparecimento da resistência aos antirretrovirais deve ser pesquisado e evitado, para que assim, as taxas de transmissão vertical do HIV mantenham-se baixas.

É importante ter em mente que vários fatores influenciam no surgimento de resistência além da fisiopatologia da doença, como a má adesão ao esquema medicamentoso. Porém, esse trabalho se fixou somente nos fatores medicamentosos.

Percebe-se que dependendo do país, há um esquema diferente para minimizar o aparecimento da resistência, bem como a taxa de transmissão vertical. Além disso, os ensaios clínicos importantes são realizados principalmente na África, devido esta preconizar principalmente o esquema monoterapêutico com a nevirapina. Dessa maneira, os trabalhos apresentados tiveram o intuito de aprimorar e dar maiores opções de manejo para evitar a resistência na gestante, conforme foi demonstrado no artigo.

Dessa maneira, a gestante portadora do HIV que apresenta resistência aos antirretrovirais deve ser olhada de modo especial, levando-se sempre em consideração o uso de tratamento prévio e possíveis falhas terapêuticas comprovadas. Assim, um bom andamento da gestação é garantido, evitando-se que o feto seja contaminado pelo HIV.

Quadro 4 - Análise dos artigos quanto ao esquema antirretroviral proposto e sua conclusão

Autores	Ano	Evidência	Esquema proposto	Conclusão
Farr et al. ¹⁵	2010	B	Curso pós-parto de sete dias de AZT+3TC associado à dose única de NVP intraparto.	Redução de mais de 80% no risco de aparecimento de mutações que geram resistência a NVP em mulheres 2 e 6 semanas após o parto.
Lallemant et al. ¹⁶	2010	B	Curso pós-parto de um mês de AZT+ddl associado a dose única de NVP intraparto.	Redução de 91% na seleção de mutações que geram resistência aos ITRNN.
McIntyre et al. ¹⁷	2009	A	Dose única de NVP associada ao AZT+3TC, dados como combivir (CBV) por quatro (NVP/CBV4) ou sete (NVP/CBV7) dias, iniciados simultaneamente com a dose única de NVP intraparto.	A eficácia estimada comparando as terapêuticas combinadas (NVP/CBV4 e NVP/CBV7) com a dose única isolada de NVP foi de 85,6%.
Chi et al. ¹⁸	2009	A	Dose única de TDF/FTC intraparto associada ao uso de dose única de NVP periparto.	Redução da frequência de mutações que geram resistência a NVP em 60% em 2 semanas e em 55% em 6 semanas pós-parto.
Dorton et al. ¹⁹	2010	A	Dose única de TDF/FTC deve ser iniciada entre todas as mulheres grávidas com contagens de células CD4+ \leq 350 células/ μ L.	Os participantes com contagens de células CD4+ de 200-350 células/ μ L que receberam a dose única de TDF/FTC tinham o menor risco de resistência, sugerindo uma maior eficácia da intervenção dentro deste estrato.
Lehman et al. ²⁰	2009	A	Regime curto de HAART ao longo de seis meses de amamentação.	75% das mulheres no grupo ZDV/NVP tinham variantes virais com mutações enquanto que apenas 18% das mulheres no grupo HAART tinham níveis detectáveis de vírus resistentes.
Lyons et al. ²¹	2005	B	Terapia antirretroviral tripla no terceiro trimestre de gestação, sendo descontinuada no pós-parto.	Este estudo sugere que a estratégia de usar a terapia antirretroviral tripla na gravidez não pode proteger fármacos conhecidos por terem baixas barreiras genéticas como a NVP.

Leituras suplementares

1. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico – Aids e DST 2011. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
2. Matida LH (Coord.). Relatório do projeto de pesquisa: avaliação da transmissão vertical do HIV no estado de São Paulo. Brasil; 2010.
3. Pereira GFM, Cunha ARC, Moreira MBR, Oliveira SB, Freitas MA, Greco DB. Perspectivas para o controle da transmissão vertical do HIV no Brasil. In: Brasil. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2010: Uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes: manual de bolso. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
5. Parker R, Galvão J. Quebrando o silêncio: mulheres e Aids no Brasil. Rio de Janeiro: Relume-Dumará; 1996.
6. Péret FJA, Melo VH, Paula LB, Andrade BAM, Pinto JA. Morbidade puerperal em portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(5):260-6.
7. Kondo W, Astori AAF, Gomes SK, Fernandes RB, Sasaki MG, Sbalqueiro RL. Avaliação dos efeitos colaterais da nevirapina em gestantes HIV positivo em Hospital Universitário do sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(1):19-24.
8. Duran AS, Losso MH, Salomón H, Harris DR, Pampuro S, Soto-Ramirez LE, et al. Drug resistance among HIV-infected pregnant women receiving antiretrovirals for prophylaxis. *AIDS.* 2007;21(2):199-205.
9. Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, et al. Impact of nevirapine (NVP) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose NVP to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):896-901.
10. Clarke JR, Braganza R, Mirza A, Stainsby C, Ait-Khaled M, Wright A, et al. Rapid development of genotypic resistance to lamivudine when combined with zidovudine in pregnancy. *J Med Virol.* 1999;59(3):364-8.
11. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS.* 2005;19(1):63-7.
12. Buchholz B, Beichert M, Marcus U, Grubert T, Gingelmaier A, Haberl A, et al. German-Austrian recommendations for HIV1-therapy in pregnancy and in HIV1-exposed newborn, update 2008. *Eur J Med Res.* 2009;14(11):461-79.
13. Iribarren JÁ, Ramos JT, Guerra L, Coll O, De José MI, Domingo P, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19(7):314-35.
14. AIDS-Info. Recommendations for Use of Antiretroviral drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. [update 2012 May 29; 2011 September 14]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
15. Farr SL, Nelson JA, Ng'ombe TJ, Kourtis AP, Chasela C, Johnson JA, et al. Addition of 7 days of zidovudine plus lamivudine to peripartum single-dose nevirapine effectively reduces nevirapine resistance postpartum in HIV-infected mothers in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54(5): 515-23.
16. Lallemand M, Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G, Traisaitit P, Cressey TR, Collins IJ, et al. Efficacy and safety of 1-month postpartum zidovudine-didanosine to prevent HIV-resistance mutations after intrapartum single-dose nevirapine. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):898-908.
17. McIntyre JA, Hopley M, Moodley D, Eklund M, Gray GE, Hall DB, et al. Efficacy of Short-Course AZT Plus 3TC to Reduce Nevirapine Resistance in the Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission: A Randomized Clinical Trial. *PLoS Med.* 2009;6(10):e1000172.
18. Chi BH, Ellis GM, Chintu N, Cantrell RA, Sinkala M, Aldrovandi GM, et al. Intrapartum tenofovir and emtricitabine reduces low-concentration drug resistance selected by single-dose nevirapine for perinatal HIV prevention. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25(11):1099-106.
19. Dorton BJ, Mulindwa J, Li MS, Chintu NT, Chibwesa CJ, Mbewe F, et al. CD4+ cell count and risk for antiretroviral drug resistance among women using peripartum nevirapine for perinatal HIV prevention. *BJOG: An Intern Journ of Obstet & Gynaecology.* 2011;118(4):495-9.
20. Lehman DA, Chung MH, Mabuka JM, John-Stewart GC, Kiarie J, Kinuthia J, et al. Lower Risk of Resistance After Short-Course HAART Compared With Zidovudine/Single-Dose Nevirapine Used for Prevention of HIV-1 Mother-to-Child Transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(5): 522-9.
21. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS.* 2005;19(1):63-7.