



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente
Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis

NOTA INFORMATIVA Nº 1/2022-CGIST/.DCCI/SVS/MS

Dispõe sobre as recomendações do uso de dolutegravir em gestantes independentemente da idade gestacional e mulheres vivendo com HIV em idade fértil, com intenção de engravidar.

I – CONTEXTUALIZAÇÃO

A escolha da terapia antirretroviral (TARV) deve ser centrada na autonomia das mulheres, considerando-as como participantes ativas, oferecendo informações e opções para que elas possam tomar decisões fundamentadas. As escolhas terapêuticas devem ser feitas de forma compartilhada com a equipe de saúde, proporcionando a essas mulheres opções individualizadas e informadas a respeito do seu esquema antirretroviral⁽¹⁾.

O dolutegravir (DTG) desde 2017 é o medicamento antirretroviral de escolha para início de TARV para todas as pessoas vivendo com HIV (PVHIV)⁽²⁾.

Em maio de 2018, após o alerta da Organização Mundial de Saúde (OMS) da possível associação do uso de DTG no período periconcepcional com a ocorrência de defeitos do tubo neural⁽³⁾, foram feitas restrições ao uso desse medicamento em mulheres com potencial reprodutivo e gestantes no primeiro trimestre gestacional.

A partir desse primeiro alerta gerado, outras evidências científicas baseadas na vigilância contínua de mulheres em uso de DTG foram levantadas, a saber:

- No Brasil, a vigilância de desfechos gestacionais em mulheres vivendo com HIV (MVHIV) em uso de TARV avaliou 1.427 mulheres no período de janeiro de 2017 a maio de 2018. Os resultados encontrados demonstraram que não houve casos de defeito de tubo neural nos conceptos das mulheres expostas ao DTG (IC 95%: 0-0,0010) ou expostas ao efavirenz (EFZ) (IC 95%: 0-0,0036). Após o encerramento do estudo, dois casos de defeito de tubo neural, em conceptos de mulheres expostas ao DTG no periconcepcional, foram relatados às autoridades de saúde pública. Assim, foi estimado o número de mulheres grávidas expostas ao dolutegravir no período de 1º de janeiro de 2017 a 28 de fevereiro de 2019, incluindo os dois novos casos de defeito de tubo neural, e os resultados permaneceram abaixo de 1%

(0,18%, IC95%: 0,05–0,67), embora superior às estimativas anteriores em população geral no Brasil (0,06%)(4).

- A atualização do estudo Tsepamo de Botsuana, apresentada em 2021, não demonstrou diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de defeitos de tubo neural entre mulheres expostas ao DTG na concepção quando comparadas com as que conceberam em uso de EFZ ou de esquemas de ARV sem DTG(5). Esses foram semelhantes com estudos realizados em outros países(6–9).

No cenário da mulher que deseja engravidar ou da gestante no primeiro trimestre, deve-se informar que as últimas evidências científicas não confirmaram associação do uso do DTG aos defeitos de tubo neural. Apesar disso, o profissional de saúde deve fornecer as informações de segurança de antirretrovirais na gestação e, após o esclarecimento e discussão, a MVHIV pode optar por esquemas de TARV alternativos, conforme as recomendações desta nota.

Trocas de medicação podem trazer eventos adversos e piora de adesão, que se associam a escapes virais e, durante a gestação, aumentam o risco de transmissão vertical do HIV. **Recomenda-se bastante cautela em trocas de ARV nesse cenário, que sejam restritas a situações excepcionais ou de escolha por decisão médico/paciente, com controle de carga viral precoce para avaliar controle viral.**

Evidências relacionadas ao raltegravir (RAL), medicamento da classe dos inibidores de integrase, indicam boa tolerância, rápida redução da carga viral do HIV (CV-HIV), segurança e efetividade para uso durante a gestação(10–13).

Os medicamentos da classe dos inibidores de protease disponíveis no Brasil, atazanavir com *booster* de ritonavir (ATV/r) e darunavir com *booster* de ritonavir (DRV/r), mostram-se igualmente seguros e eficazes no período periconcepcional. **Ressalta-se, que o DRV 800mg não está recomendado para gestantes pois há diminuição de seu nível sérico a partir do 2º trimestre.** Dessa forma, recomenda-se que mulheres que estejam em uso de DRV 800mg e engravidarem ou aquelas com indicação de iniciar DRV durante a gestação devam utilizar a apresentação de DRV 600mg + RTV 100mg administrados duas vezes ao dia. Após o parto, avaliar a substituição para DRV 800mg(14).

Evidências relacionadas ao efavirenz (EFZ) demonstram segurança deste antirretroviral quanto à ocorrência de anomalias congênitas, contudo tem-se visto associação deste medicamento com microcefalia e declínio cognitivo em crianças não infectadas e expostas intraútero. Além disso, a efetividade desse ARV em reduzir CV-HIV na gestação é inferior à de outras drogas e há necessidade de uso de genotipagem pré-tratamento para confirmar sensibilidade. Assim, deve permanecer como opção terapêutica nas situações de contra-indicação ou intolerância aos ARV anteriores(10,15).

Ressalta-se que, em MVHIV com desejo de engravidar ou gestantes com falha prévia e/ou resistência documentada aos ARV, o esquema terapêutico segue os mesmos princípios gerais de resgate e não deve ser alterada sob risco de perda do controle viral.

É importante frisar que ainda não há dados suficientes para proceder

com simplificação de TARV em gestantes, para iniciar ou manter esquemas de terapia dupla, conforme recomendações da Nota Informativa nº 28/2021-CGAHV/.DCCI/SVS/MS⁽¹⁶⁾.

II. RECOMENDAÇÕES DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

1. Mulher vivendo com HIV que expressa o desejo de engravidar

Todas as mulheres que estejam em planejamento de engravidar devem fazer uso de ácido fólico pelo menos 2 meses antes da gravidez e manter no primeiro trimestre da gestação, como método mais eficaz para prevenção de defeito de tubo neural^(17,18).

O esquema de TARV deve incluir a combinação de 2 Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRN) e um terceiro ARV.

A recomendação da dupla de ITRN segue mantida, sendo o esquema preferencial aquele com a coformulação tenofovir com lamivudina (TDF 300 mg + 3TC 300 mg).

Seguem abaixo as recomendações de escolha do terceiro ARV, com esquemas preferencial e alternativos:

Esquema preferencial do 3º ARV:

DTG (50mg)*

* exceto nas situações de uso de dose dobrada do DTG, conforme recomendações do Ofício Circular nº 3/2020/CGAHV/DCCI/SVS/MS⁽¹⁹⁾

Esquemas alternativos do 3º ARV:

- darunavir (DRV) (800 mg) + ritonavir (RTV) (100 mg)/dia* –
- atazanavir (ATV) (300 mg) + ritonavir (RTV) (100 mg)/dia
- raltegravir (RAL) (400 mg 12/12 horas)

Em situações de contraindicação aos ARV alternativos ou considerando particularidades do caso: efavirenz (EFZ) (600 mg)/dia

* esquema deve ser alterado para DRV 600mg + RTV 100mg 12/12h caso a pessoa engravide.

2. Gestante vivendo com HIV em início de tratamento, independentemente da idade gestacional

Esquema preferencial do 3º ARV:

DTG (50mg) *

* exceto nas situações de uso de dose dobrada do DTG, conforme recomendações do Ofício Circular nº 3/2020/CGAHV/DCCI/SVS/MS⁽¹⁹⁾

Esquemas alternativos do 3º ARV:

- raltegravir (RAL) (400 mg 12/12 horas)*
- atazanavir (ATV) (300 mg) + ritonavir (RTV) (100 mg)/dia
- darunavir (DRV) (600 mg) + RTV (100 mg) 12/12 horas

Em situações de contraindicação aos ARV alternativos ou considerando particularidades do caso: efavirenz (EFZ) (600 mg)/dia**

* Avaliar troca de RAL para DTG após o parto. ** O uso de EFZ durante gestação está condicionado à sensibilidade demonstrada no exame de genotipagem do HIV pré-tratamento

3. Gestante vivendo com HIV em uso de TARV:

- Se estiver com carga viral indetectável: manter o esquema de TARV.
- Se estiver com carga viral detectável: avaliar motivos para falha terapêutica e indicar coleta de genotipagem do HIV (caso a CV-HIV seja ≥ 500 cópias/mL).

4. Gestante vivendo com HIV em abandono TARV:

Para definir o melhor esquema para essa gestante é importante avaliar o histórico de uso de ARV, a resposta viral obtida com cada esquema, a tolerância e a adesão da paciente, os resultados da genotipagem já realizadas, caso existam, bem como identificar os motivos que levaram ao abandono.

Recomenda-se iniciar empiricamente a TARV com dois análogos de ITRN associados a um IP/r, preferencialmente DRV/RTV (posologia de DRV 600mg + RTV 100mg de 12/12h).

Naquela gestante que chega tardiamente ao pré-natal (após 28 semanas), considerar a reintrodução da TARV com esquemas com inibidores de integrase, preferencialmente o dolutegravir, em função da capacidade em atingir a supressão viral mais rapidamente.

Após quatro a seis semanas de uso efetivo de TARV, deve-se coletar nova CV-HIV e, se detectável, utilizar a genotipagem para avaliação do

tratamento e readequação do esquema de TARV.

Referências:

1. OMS. UPDATED RECOMMENDATIONS ON FIRST-LINE AND SECOND-LINE ANTIRETROVIRAL REGIMENS AND POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS AND RECOMMENDATIONS ON EARLY INFANT DIAGNOSIS OF HIV. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Geneva: World Health Organization; 2019 Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-1851-](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-1851-.). 2019;(December).
2. Brasil. Manejo da infecção pelo hiv em adultos. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo. 2018. 412.
3. OMS. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. <http://apps.who.int/iris> [Internet]. 2019;(July). Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>
4. Pereira GFM, Kim A, Jalil EM, Fernandes Fonseca F, Shepherd BE, Veloso VG, et al. Dolutegravir and pregnancy outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. *The Lancet HIV*. 2021;8(1):e33–41.
5. Zash R, Holmes LB, Diseko M, Jacobson DL, Mayondi G, Mabuta J, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. Abstract PEBLB14; IAS 2021, abstract book. 2021;
6. Albano J, Vannappagari V, Scheuerle A, Watts H, Thorne C, Ng L, Urdaneta VLM. Integrase Inhibitor Exposure and CNS and Neural Tube Defects: Data from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2018;(July 2018):2026.
7. Money D, Lee T, O'Brien C, Brophy J, Bitnun A, Kakkar F, et al. Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;(May 2018):1–8.
8. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection T, of Perinatal Transmission P. 2021 Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States [Internet]. 2021. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>
9. EACS. European AIDS Clinical Society guidelines. 2021.
10. João EC, Morrison RL, Shapiro DE, Chakhtoura N, Gouvêa MIS, de Lourdes B Teixeira M, et al. Raltegravir versus efavirenz in antiretroviral-naïve pregnant women living with HIV (NICHD P1081): an open-label, randomised, controlled, phase 4 trial. *The Lancet HIV*. 2020;7(5):e322–31.
11. Shamsuddin H, Raudenbush CL, Sciba BL, Zhou YP, Christopher Mast T, Greaves WL, et al. Evaluation of Neural Tube Defects (NTDs) after Exposure to Raltegravir during Pregnancy. *Journal of Acquired Immune Deficiency*

Syndromes. 2019;81(3):247–50.

12. Gantner P, Sylla B, Morand-Joubert L, Frange P, Lacombe K, Khuong MA, et al. "Real life" use of raltegravir during pregnancy in France: The Coferal-IMEA048 cohort study. PLoS ONE. 2019;14(4):1–10.

13. Chouchana L, Beeker N, Treluyer JM. Is There a Safety Signal for Dolutegravir and Integrase Inhibitors during Pregnancy? Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2019;81(4):481–6.

14. Brasil. Nota Informativa N°7/2021-.DCCI/SVS/MS - Dispõe sobre recomendações de uso da nova apresentação do Darunavir 800 mg e inclui as mutações relacionadas à resistência ao Darunavir.

15. Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, van Dyke RB, Smith R, Correia KF, et al. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study. The lancet HIV [Internet]. 2019;3018(19):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31740351>

16. Brasil. NOTA INFORMATIVA N° 28-2021-CGAHV-.DCCI-SVS-MS - Critérios para simplificação com terapia antirretroviral.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. 2012.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. 2016.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Atualizar as recomendações sobre a coadministração de Dolutegravir e medicamentos com potencial interação. OFÍCIO CIRCULAR N° 3/2020/CGAHV/.DCCI/SVS/MS.



Documento assinado eletronicamente por **Angelica Espinosa Barbosa Miranda, Coordenador(a)-Geral de Vigilância e das Infecções Sexualmente Transmissíveis**, em 25/01/2022, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Garcia Ferreira, Coordenador(a)-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais**, em 25/01/2022, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gerson Fernando Mendes Pereira, Diretor(a) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, em 26/01/2022, às 14:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0024996343** e o código CRC **EB6C8055**.

Brasília, 25 de janeiro de 2022.

Referência: Processo nº 25000.010273/2022-15

SEI nº 0024996343

Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis - CGIST
SRTVN 701 Bloco D - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719040
Site - <http://www.aids.gov.br/>