



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente
Transmissíveis

OFÍCIO CIRCULAR Nº 2/2019/.DCCI/SVS/MS

Brasília, 20 de dezembro de 2019.

Às Coordenações Estaduais e Municipais de HIV/Aids

**Assunto: Atualização da Nota Informativa 10/2018 – DCCI/SVS/MS -
Recomendações sobre o uso do dolutegravir em mulheres vivendo com HIV.**

Senhores (as) Coordenadores (as),

1. O dolutegravir (DTG) é um antirretroviral que compõe o esquema preferencial para início de tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV (PVHIV) desde 2017 (Brasil, 2018).
2. Em 2018, foi emitida uma nota pela Organização Mundial de Saúde (OMS) após resultados preliminares de estudo Tsepamo, realizado em Botsuana, que associou uso de DTG no período periconcepcional (que consiste no período de 08 semanas antes e depois da data estimada da concepção) a um possível aumento no risco de ocorrência de defeitos do tubo neural (DTN). DTN é uma anomalia congênita rara, causada pela falha do fechamento do tubo neural numa fase muito precoce do desenvolvimento embrionário, e que tem alguns fatores de aumento de risco conhecidos, mas que acontece de forma rara na população brasileira, aproximadamente 0,06% de todos os nascimentos (Santos et al., 2016).
3. Como resposta a essa sinalização, foi lançada a nota informativa nº 10/2018-DCCI/SVS/MS, na qual se condicionou o uso do DTG em mulheres vivendo com HIV (MVHIV) à utilização concomitante de métodos contraceptivos que não dependessem de adesão, como laqueadura tubária, implantes hormonais ou dispositivos intrauterinos (DIU). Análises subsequentes do estudo Tsepamo publicadas mais recentemente demonstraram declínio na prevalência de DTN, de 0,94% para 0,30%, na medida que mais desfechos gestacionais foram sendo avaliados. No entanto, naquele país, o risco entre as mulheres expostas ao DTG ainda permanece 0,2% maior, com significância estatística, comparado com MVHIV que tiveram outras exposições de ARV (Zash et al., 2019).
4. O Ministério da Saúde (MS), como parte da resposta expandida à investigação da possível associação de DTN com o uso do DTG no período periconcepcional, iniciou um inquérito para avaliar MVHIV que tenham engravidado inadvertidamente em uso do DTG, no período de janeiro de 2015 a

maio de 2018. Esse esforço em larga escala resultou em uma avaliação nacional de 2.509 mulheres, incluindo todas as 490 mulheres identificadas com possível exposição ao DTG durante o período periconcepcional. Das 490 mulheres, 382 tiveram uma exposição confirmada ao DTG na janela de tempo de interesse, mas nenhum caso de DTN foi identificado entre essas mulheres (Pereira et al., 2019).

5. Embora o estudo de coorte descrito acima não tenha identificado casos de DTN, o MS expandiu seus esforços de farmacovigilância ativa do DTG para incluir um monitoramento contínuo dos resultados obstétricos entre as mulheres expostas ao DTG. Nesse processo, o MS foi recentemente notificado de dois casos de DTN em mulheres que utilizaram o DTG no período periconcepcional, que ocorreram após o período do estudo de coorte e análise dos dados apresentados acima.

6. Importante frisar que, a despeito desses dois casos, ainda não se pode afirmar que o uso periconcepcional de DTG aumenta o risco de DTN no Brasil, e que este segue compondo o esquema preferencial para início de TARV, inclusive entre as MVHIV. Está em andamento uma investigação ativa, como parte da farmacovigilância, dos desfechos gestacionais de todas as mulheres que possam ter engravidado em uso de DTG entre junho de 2018 a fevereiro de 2019, via coordenações estaduais e municipais de HIV. Assim que disponíveis, informações adicionais serão compartilhadas.

7. Regimes contendo DTG são superiores a qualquer um dos outros esquemas disponíveis (WHO, 2019), e a discussão quanto ao uso do medicamento deve vir associada à discussão de oferta de saúde sexual e reprodutiva e métodos contraceptivos efetivos para as MVHIV e suas parcerias sexuais.

8. Estudos de modelagem que avaliaram riscos e benefícios do DTG em MVHIV com potencial reprodutivo em início de TARV demonstraram a vantagem do DTG em relação a maior e mais rápida supressão viral materna, menor transmissão sexual e vertical, e isso superaria potenciais eventos adversos, incluindo um possível maior risco de defeito de tubo neural (DTN) e suas consequências (Dugdale et al., 2019; Phillips et al., 2019).

9. O acúmulo de evidências científicas até o momento reforça a importância da escolha da TARV centrada na autonomia das MVHIV, considerando-as como participantes ativas, ofertando informações e opções para a que elas possam tomar decisões fundamentadas e com suporte da equipe de saúde. A decisão sobre as opções terapêuticas deve levar em consideração potenciais eventos adversos e benefícios, para que elas possam realizar uma decisão individualizada e informada a respeito do seu regime terapêutico (WHO, 2019).

10. A saúde sexual e reprodutiva da MVHIV deve ser abordada em todas as consultas, com a oferta de ações clínicas, preventivas, educativas, além de informações e dos meios, métodos e técnicas para regulação da fecundidade. A escolha pelo método contraceptivo deve ser feita de forma compartilhada entre a equipe de saúde e a própria mulher, considerando sua autoestima e empoderamento, tanto na promoção de sua saúde sexual quanto no planejamento reprodutivo (Brasil, 2017).

11. Também devem ser incluídas no cenário da saúde sexual e reprodutiva e no planejamento familiar as parcerias sexuais das MVHIV nessas decisões compartilhadas, com a oferta de métodos de prevenção combinada e

estratégias de concepção em pessoas vivendo com HIV, conforme recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>>.

12. O DTG pode ser coadministrado de forma segura com contraceptivos orais, visto seu baixo potencial de interação medicamentosa (Nanda et al., 2017; Song et al., 2015; Tittle et al., 2015).

13. Todas as mulheres com potencial reprodutivo e que não estejam em uso de método contraceptivo, e/ou que estejam em planejamento de engravidar, devem fazer uso de ácido fólico pelo menos 2 meses antes da gravidez e nos dois primeiros meses da gestação (Brasil, 2012, 2016).

RECOMENDAÇÕES DE TARV PARA MULHERES VIVENDO COM HIV

Diante dessas informações, neste momento o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/ SVS/ MS), reforça as seguintes recomendações:

A.MVHIV em início de TARV:

I - Início de TARV em MVHIV que pretende iniciar o processo de engravidar:

Deve realizar genotipagem pré-tratamento* e iniciar esquema preferencial contendo efavirenz (EFZ) imediatamente. Como alternativa ao EFZ pode ser utilizado o atazanavir com ritonavir (ATV/r).

Essa mulher deve ser orientada quanto à importância de engravidar apresentando os seguintes requisitos:

- estar em TARV com boa adesão;
- ter carga viral do vírus HIV (CV-HIV) indetectável;
- ser rastreada e tratada para outras IST (incluindo as suas parcerias sexuais).

Deve ainda ser orientada quanto ao uso de ácido fólico pelo menos 2 meses antes da gravidez e nos dois primeiros meses da gestação (Brasil, 2012, 2016).

II - Início de TARV em MVHIV com potencial reprodutivo que não pretende iniciar o processo de engravidar:

Recomenda-se início de TARV com regime contendo DTG. Deve ser ofertado método contraceptivo, conforme recomendações do .

Na consulta deve ser investigada a possibilidade de gestação, desde que essa intervenção não atrase a prescrição e o início da TARV. Na suspeita de gravidez, realizar exame confirmatório e seguir as recomendações de início da TARV em gestante vivendo com HIV, conforme recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais, disponível em

<<http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>>

Recomenda-se decisão compartilhada e orientação quanto aos benefícios e potenciais riscos associados ao DTG.

B.MVHIV em TARV contendo DTG:

III - MVHIV em idade fértil que realizou método contraceptivo definitivo (ex. laqueadura tubária) ou tenha outras condições biológicas que impeçam a ocorrência de uma gestação (ex. histerectomia, climatério):

Recomenda-se regimes de TARV contendo DTG para início ou manutenção do tratamento.

IV - MVHIV já em uso de TARV contendo DTG e que NÃO pretende iniciar o processo de engravidar:

Recomenda-se manter TARV com regime contendo DTG. No contexto da saúde sexual e reprodutiva deve ser reforçado o planejamento familiar em todas as consultas. Recomenda-se decisão compartilhada e orientação quanto aos benefícios e potenciais riscos associados ao DTG.

V - MVHIV já em uso de TARV contendo DTG e que pretende iniciar o processo de tentar engravidar:

Avaliar a CV-HIV e a necessidade de realização de exame de genotipagem para investigação de falha virológica, conforme recomendações do do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do manejo da infecção pelo HIV em adultos, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>>:

- Se CV-HIV indetectável, realizar a troca do DTG. Recomenda-se a substituição do DTG por esquema contendo ATV/r. A substituição por EFZ só é aceitável para MVHIV sem exposição prévia aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) por exemplo, EFZ ou nevirapina, e cuja genotipagem pré-tratamento tenha sensibilidade preservada aos ITRNN.
- Se CV-HIV detectável coletar genotipagem para avaliação de falha virológica e avaliar potenciais barreiras à adesão. Recomenda-se postergar a gravidez até a indetecção da CV-HIV e uso de TARV com boa adesão.
- No cenário de troca de TARV está recomendada avaliação de adesão e realização de CV-HIV em 2 a 4 semanas após a troca. Deve ainda ser orientada quanto ao uso de ácido fólico pelo menos 2 meses antes da gravidez e nos dois primeiros meses da gestação (Brasil, 2012, 2016).

VI - Mulher que engravida inadvertidamente em uso de DTG: deve receber orientação sobre raridade do evento DTN com o uso periconcepcional do DTG.

- Se idade gestacional menor que 12 semanas: recomenda-se a substituição do DTG por esquema contendo ATV/r. Avaliar a gestante semanalmente para avaliar adesão e aparecimento de efeitos adversos, haja vista que mudanças de TARV podem estar associados a escapes virais.
- Se idade gestacional maior que 12 semanas: manter DTG. Orientar que o uso do DTG é seguro após o primeiro trimestre de gestação (Zash et al., 2018).
- Informar sobre os casos de gravidez em uso de DTG à Coordenação de HIV municipal e estadual, que deverá notificar o MS através do e-mail transmissaovertical@aids.gov.br.
- Recomenda-se suplementação rotineira de ferro (40mg/dia de ferro elementar, que equivale a 200mg de sulfato ferroso). A suplementação de ferro deve ser mantida no pós-parto por pelo menos três meses. Recomenda-se o uso de ácido fólico nos dois primeiros meses da gestação (Brasil, 2012, 2016).

14. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais está em atualização, e as recomendações quanto à TARV em gestantes vivendo com HIV estão disponíveis neste documento (www.aids.gov.br/pcdt). Para gestantes vivendo com HIV em início de tratamento está em discussão a substituição do raltegravir (RAL) pelo DTG após o 1º trimestre de gestação, e está disponível a consulta pública do documento "Ampliação de uso do dolutegravir para o tratamento de gestantes vivendo com HIV", em <<http://conitec.gov.br/consultas-publicas>>.

15. Segue em anexo fluxogramas 1, 2 e 3 de manejo quanto às recomendações de uso do DTG entre MVHIV.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf>.
- BRASIL. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_saude_mulheres.pdf>
- BRASIL. Prevenção da transmissão vertical de hiv, sífilis e hepatites virais. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>>.
- BRASIL. Manejo da infecção pelo hiv em adultos. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>>.
- DUGDALE, C. M. et al. Risks and benefits of dolutegravir- And efavirenz-based strategies for South African women with HIV of child-bearing potential. *Annals of Internal Medicine*, v. 170, n. 9, p. 614–625, 2019.
- NANDA, K. et al. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. [s.l.: s.n.]. v. 31
- PEREIRA, G.; A. KIM; E. JALIL; F. FERNANDES FONSECA; B. SHEPHERD; V. VELOSO; RICK, F.; RIBEIRO; R.; A. BEBER; K. JAYATHILAKE; R. GIRADE; LIMA, R.; F. MARURI; A. CARUSO; PERINI, F. . C. M. A. B. J. C. B. G. No occurrences of neural tube defects among 382 women on dolutegravir at pregnancy conception in Brazil. n. http://www.ias2019.org/Portals/5/IAS2019_Abstracts.pdf, p. 441, 2019.
- PHILLIPS, A. N. et al. Risks and benefits of dolutegravir-based antiretroviral drug regimens in sub-Saharan Africa: a modelling study. *The Lancet HIV*, v. 6, n. 2, p. e116–e127, 2019.
- SANTOS LM, Lecca RC, Cortez-Escalante JJ, Sanchez MN, Rodrigues HG. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. *Bull World Health Organ* 2016;

94(1): 22-9.

SONG, I. H. et al. Dolutegravir Has No Effect on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptives With Norgestimate and Ethinyl Estradiol. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 49, n. 7, p. 784–789, 2015.

TITTLE, V. et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions Between Antiretrovirals and Oral Contraceptives. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 54, n. 1, p. 23–34, 2015.

WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. <http://apps.who.int/iris>, n. July, 2019.

ZASH, R. et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *New England Journal of Medicine*, p. NEJMoa1905230, 2019.



Documento assinado eletronicamente por **Gerson Fernando Mendes Pereira, Diretor(a) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, em 20/12/2019, às 18:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



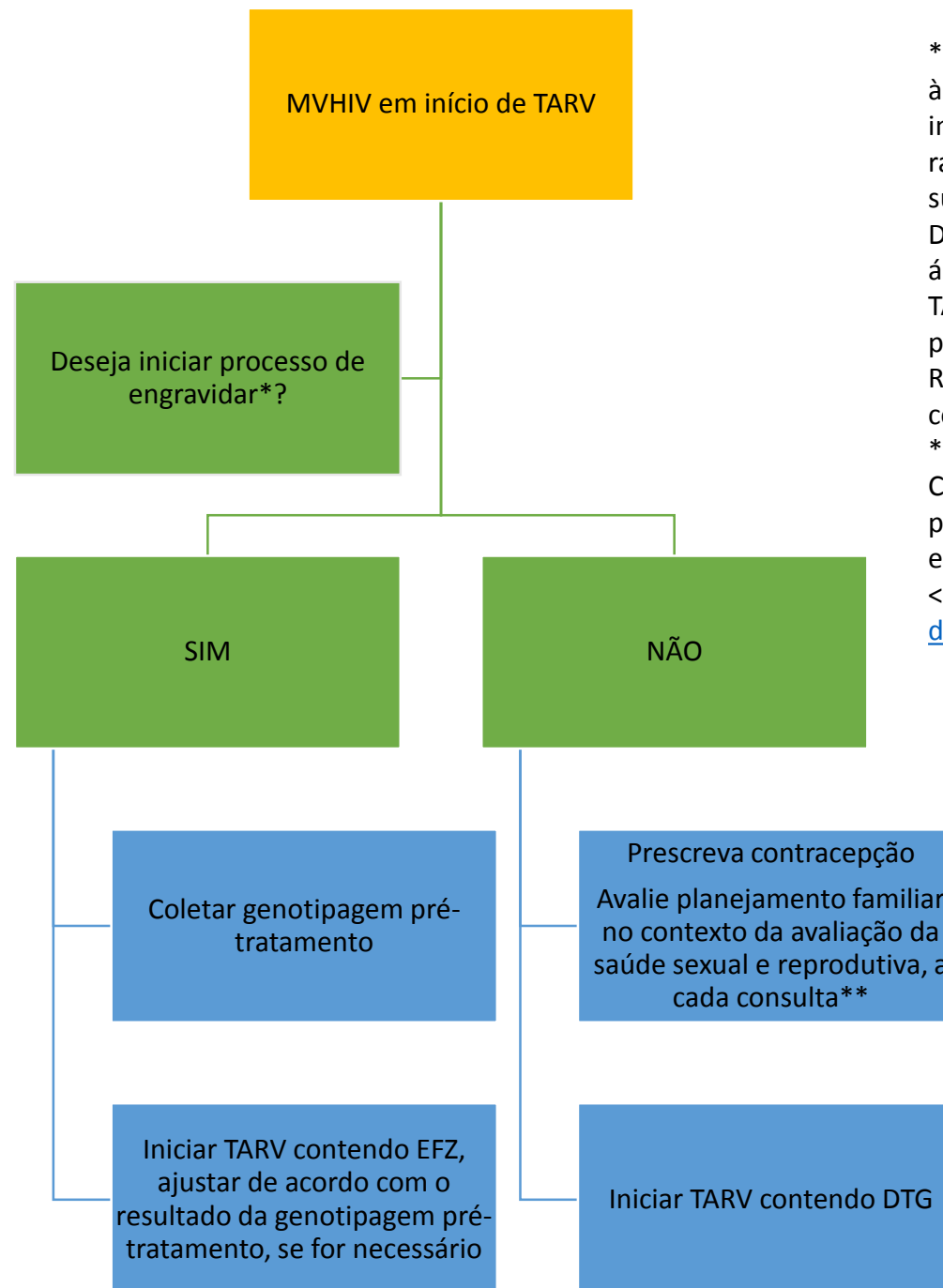
A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0012837868** e o código CRC **2EE3AF71**.

Referência: Processo nº 25000.210723/2019-64

SEI nº 0012837868

Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - .DCCI
SRTVN 701 Bloco D - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719040
Site - <http://www.aids.gov.br/>
Telefone: (61) 3315-7731

Fluxograma 1 – MVHIV em início de TARV

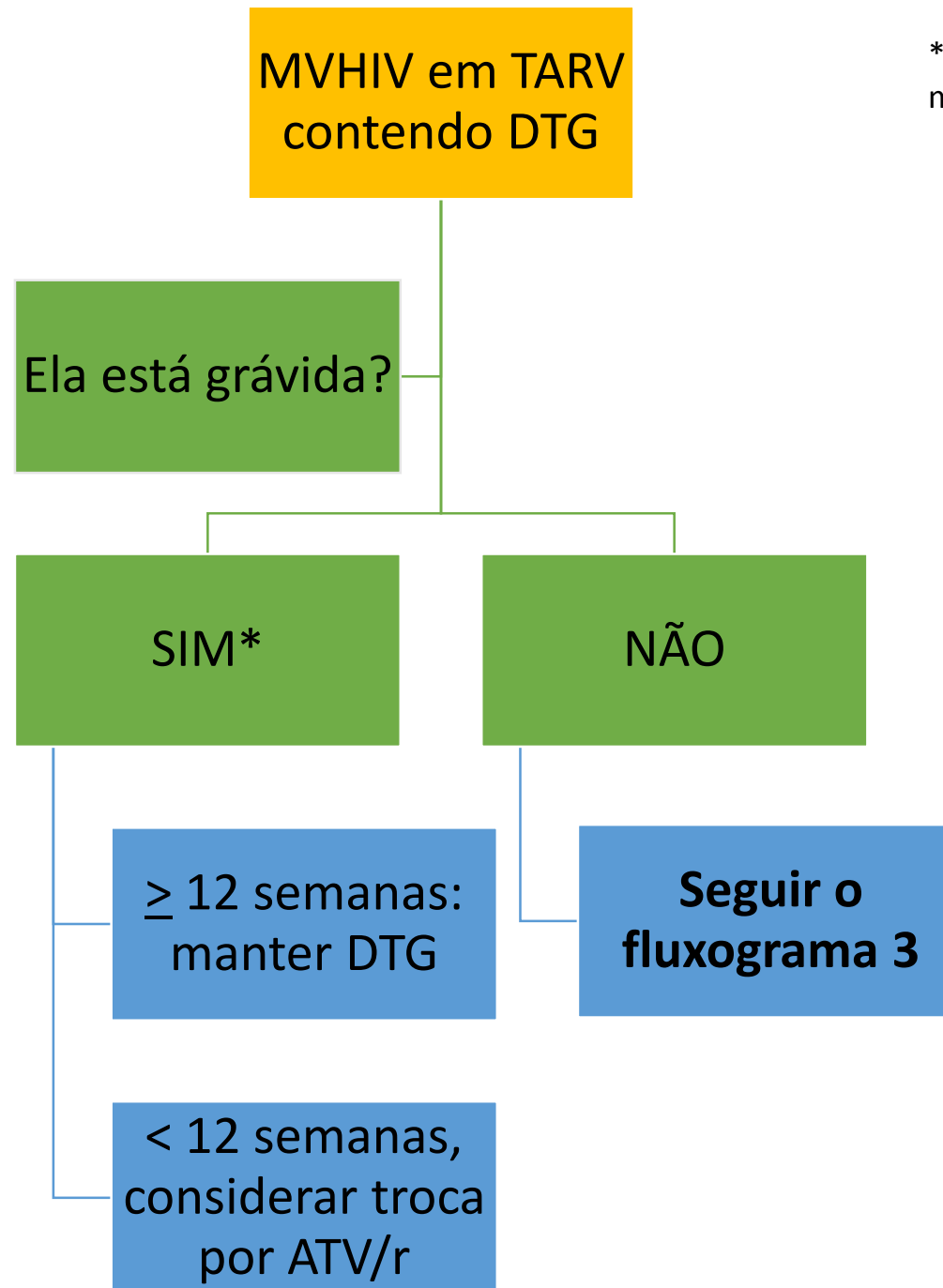


* Essas mulheres devem ser orientadas quanto à importância de engravidar com CV-HIV indetectável, em TARV com boa adesão, com rastreio negativo para outras IST dela e das suas parcerias sexuais. Deve ainda ser orientada quanto ao uso de ácido fólico. TARV contendo DTG está contraindicada no período periconcepcional. Realizar monitoramento clínico e laboratorial conforme PCDT PTV

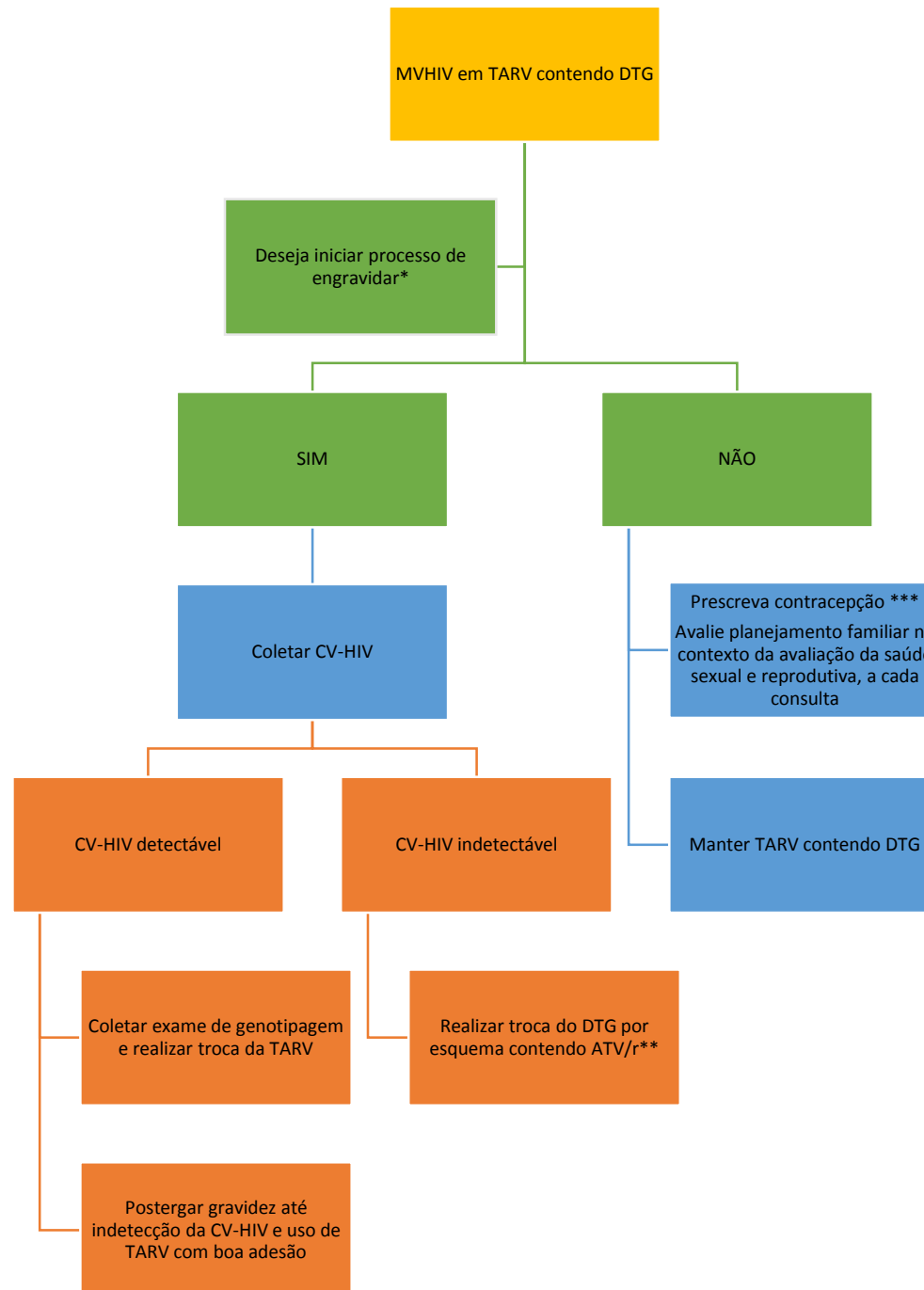
**Conforme recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais, disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>.

Fluxograma 2 – MVHIV em TARV contendo DTG: Avaliação inicial

* Comunicar evento às coordenações municipais/ estaduais de HIV.



Fluxograma 3 – MVHIV em TARV contendo DTG: Continuação



* Essas mulheres devem ser orientadas quanto à importância de engravidar com CV-HIV indetectável, em TARV com boa adesão, com rastreio negativo para outras IST dela e das suas parcerias sexuais. Deve ainda ser orientada quanto ao uso de ácido fólico (Brasil, 2010). TARV contendo DTG está contraindicada no período periconcepcional. Realizar monitoramento clínico e laboratorial conforme PCDT PTV.

A substituição por EFZ só é recomendada para MVHIV sem exposição prévia aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), como EFZ ou nevirapina, e cuja **genotipagem pré-tratamento tenha sensibilidade preservada aos ITRNN.

***Conforme recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais, disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>.