



Session 2 | Special Groups on ARV Treatment

Clinical Case Presentation: Pregnancy



Marcio de Figueiredo Fernandes, MD

Federal University of Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

Brazil



Caso Clínico:

HIV e Gravidez

Márcio de Figueiredo Fernandes

Medicina Interna/Doenças Infecto-Parasitárias

Instituto de Atenção à Saúde São Francisco de Assis – HESFA/UFRJ

ONCOHIV - Serviços Médicos Especializados

Membro da SBI e da SIERJ – Unidos somos mais fortes!

Declaração sobre Conflitos de Interesse



De acordo com a Resolução 1931/2009 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), declaro que:

- *Recebi ou recebo patrocínio dos seguintes laboratórios farmacêuticos: Abbott/Abbvie, Bristol, Gilead, GlaxoSmithKline/ViiV, Janssen, Pfizer e Merck Sharp Dohme.*
- *Recebo honorários como palestrante ('speaker') do laboratório Janssen.*
- *Pesquisa Clínica: participei de estudos patrocinados pelos laboratório Abbott, Bristol, Gilead, Pfizer, Merck Sharp Dohme, Boehringer Ingelheim e Janssen-Cilag.*
- *Sou Médico de Referência em Genotipagem (MRG), certificado pelo Deptº de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde.*
- *Sou Membro do Comitê de HIV-AIDS/Resistência Viral da Sociedade Brasileira de Infectologia.*
- *Recebo honorários da Virology Education para esta apresentação.*

- ‘Cíntia’ tem 25 anos, casada há 2 anos (sem filhos) e comerciante autônoma.
- Sabidamente anti-HIV+ desde 2016 → doadora inapta de sangue.
- Nunca apresentou condições definidoras de AIDS.
- Iniciou TARV ainda em 2016 com TDF/3TC/EFV (esquema recomendado como 1ª linha na ocasião).
- Esposo também anti-HIV+, com testagem e diagnóstico a partir do seu (noivos na ocasião) e em uso do mesmo esquema ARV.
- Bem adaptados à TARV, sem E.A. relacionados ao uso do EFV e com carga viral indetectável (< 40 cp/mL), em agosto/2019.
- Imunizações em dia; VDRL e anti-HCV não reagentes.
- Uso inconsistente de preservativo masculino; não deseja anti-concepcional hormonal (oral ou implantado) nem DIU
“Se vier um bebê, será muito bem-vindo!”



→ Estamos em 2020...

- Não compareceu à consulta médica semestral agendada para fevereiro/2020.
- Verificado junto à Farmácia que não retirou ARV em janeiro → Contato telefônico/Whatsapp, sem sucesso.
- Retorna em março/2020, informando estar grávida de 6 semanas (de acordo com a DUM), diagnosticado por teste urinário de farmácia. Neste mesmo dia, dosou o beta-HCG, confirmando a gestação. USG obstétrica com idade gestacional compatível com a DUM.
- Ao ser inquirida sobre o uso da TARV, disse que estava tomando os comprimidos do esposo →?????
- Iniciada reposição de Ácido Fólico e Ferro. **IMC 22.2 Kg/m².**

• **CV 3.127 cp/mL (3.5 log₁₀) CD4+ 566 cel/mm³ (23%)**

→ **Trocada a TARV e solicitada Genotipagem.**



- Gestante de 6 semanas
- Anti-HIV+ → TDF/3TC/EFV
- Falha Viroológica → CV 3.127 cp/mL

→ Por qual esquema ARV você trocaria neste momento? (resultado da genotipagem ainda estava indisponível):

- a) TDF/3TC + DTG
- b) TDF/3TC + RAL
- c) TDF/3TC + ATV-r
- d) TDF/3TC + DRV-r

*Opção ao TDF/3TC → AZT/3TC

* ABC → resistência cruzada se M184V presente



• **TARV em MVHIV que Desejam Engravidar ou Gestantes HIV+ Virgens de Tratamento:**

Preferenciais	Alternativos	Observações
<p>- 1ª opção: TDF/3TC/EFV*</p> <p>- 2ª opção: TDF/3TC + ATV-r</p> <p>*DTG → <u>SOMENTE APÓS 12ª SEMANA DE GESTAÇÃO (RECOMENDADO)</u></p>	<p>- TDF/3TC + DRV-r (600/100mg BD), se contra-indicação ao ATV</p> <p><u>Backbones:</u></p> <p>- AZT/3TC ou ABC + 3TC</p>	<p>- EFV mediante resultado da genotipagem pré-tratamento (mandatório)</p> <p>- RAL reservado para gestantes “tardias” (3º trimestre) e contra-indicação ao uso do DTG</p> <p>- ABC se HLA B*5701 não detectado</p>

• **TARV em MVHIV que Engravidam em Uso de DTG e com Carga Viral Indetectável:**

<p>- Se < 12 semanas → ATV-r (2ª opção: DRV-r 600/100mg BD)</p> <p>- Se > 12 semanas → manter DTG</p> <p>- <u>Gestante em esquema contendo DTG + IP-r (qualquer I.G.):</u> Avaliar o risco da perda do controle viral que a troca do esquema pode acarretar. O risco de rebote viral e transmissão vertical do HIV pode superar o risco da ocorrência de DTN.</p>	<p>- Orientar sobre raridade do evento DTN com uso periconcepção do DTG.</p> <p>- Se chegar à consulta com > 8 semanas de I.G., avaliar risco/benefício de se trocar ou manter DTG, discutindo de forma individualizada com a paciente.</p>
--	--



Uso do Dolutegravir na Periconcepção e Risco Aumentado de Defeitos de Fechamento do Tubo Neural Coorte Tsepamo/Botsuana



Mesmo em países onde a suplementação de folato nos alimentos não ocorre, o risco aumentado de DTN é muito pequeno (~ 1 caso em excesso/1000 nascimentos), quando comparado aos benefícios do uso do DTG em nível de Saúde Pública:

- **Maior e mais rápida supressão viral materna;**
 - DolPHIN 1 e 2 (GVHIV 3º trimestre); IMPAACT 2010 (GVHIV 2º/3º trimestres)
- **Menor transmissão sexual (parceiros) e vertical;**
- **Menor desfechos adversos na gestação**
 - IMPAACT 2010: DTG + TAF/FTC com < taxas de prematuridade, PIG e morte neonatal que TDF/FTC/EFV
- **Maior sobrevida das MVHIV.**

Ocorrência de DTN em 2/1000 nascimentos de mulheres expostas ao DTG na concepção *versus* 1/1000 para todas as exposições aos outros ARV na concepção.

Diferença na prevalência de 0.09% (não significativa) para esquemas sem DTG na periconcepção.



Mas não se trata somente de defeitos congênitos...

Concepção

Nascimento

1 Ano

2 Anos

3 Anos

4 Anos

5 Anos

Complicações Gestacionais:

- HAS/Pré-eclampsia
- Anemia
- Ganho de peso
- Aborto espontâneo
- T.V. intrauterina

Desfechos Desfavoráveis ao Nascer:

- Defeitos congênitos
- Prematuridade
- Pequeno para I.G./Baixo peso ao nascer
- Natimorto
- Morte Neonatal precoce (até 7 dias)
- T.V. intraparto

Morbidades na 1ª Infância e Mortalidade

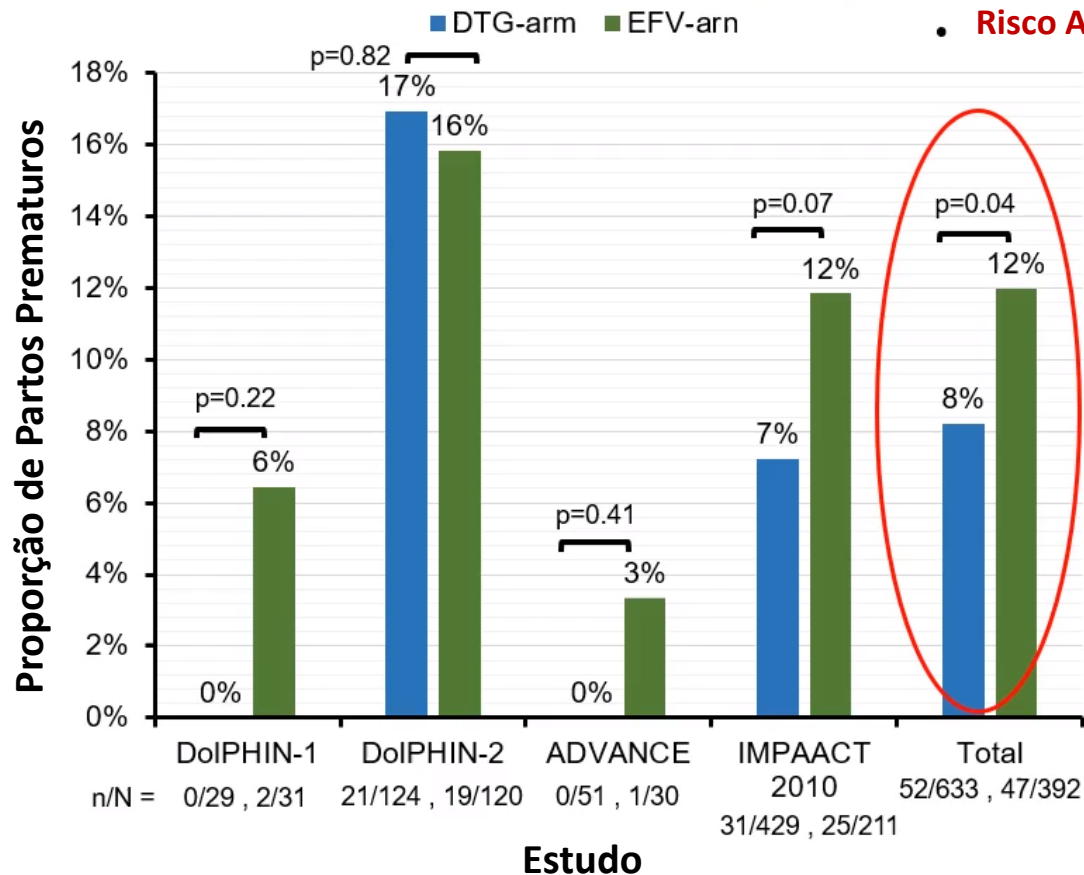
- Morte Neonatal tardia (até 42 dias)
- Morte < 5 anos
- Transmissão do HIV Mãe-Filho pós-parto (ex.: lactação)
- Infecção pelo HIV na infância

Desfechos Pediátricos de Longo Prazo

- Neurodesenvolvimento
- Neoplasias
- Outras Disfunções Imunes (que não HIV)

Assessing the safety and efficacy of dolutegravir in HIV-positive pregnant women in Sub-Saharan Africa: A meta-analysis

Prematuridade:



• Risco Absoluto de prematuridade 4% maior com EFV

Trial	DTG-Arm (n/N)	EFV-Arm (n/N)
DoIPHIN-1	0/29 (0%)	2/31 (6%)
DoIPHIN-2	21/124 (17%)	19/120 (16%)
ADVANCE	0/51 (0%)	1/30 (3%)
IMPAACT 2010	31/429 (7%)	25/211 (12%)
Total	52/633 (8%)	47/392 (12%)

- DTG associado com maior supressão virológica que EFV (mais evidente nos estudos de gestantes “tardias”)
- Tendência *borderline* de > ocorrência de natimortos com DTG ($p=0.06$)
- TAF/FTC/DTG e TDF/FTC/DTG sem diferença estatística quanto à segurança



Associação entre uso de ARV pela mãe e microcefalia em crianças que foram expostas ao HIV mas não se infectaram (SMARTT): Estudo de Coorte Prospectiva

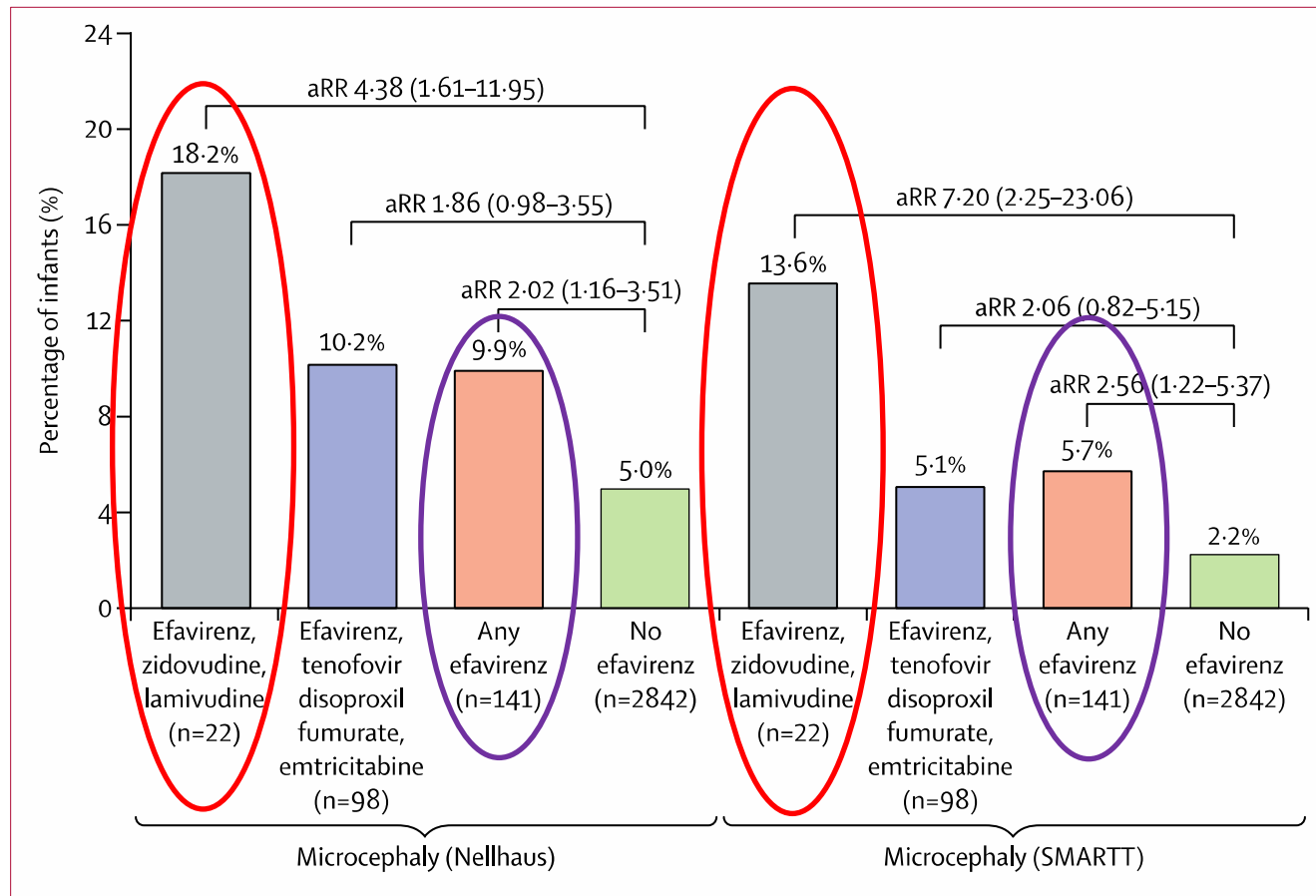


Figure 2: Percentage of HIV-exposed but uninfected infants with microcephaly by efavirenz-containing maternal antiretroviral regimen
aRR=adjusted relative risk.

Surveillance Monitoring for ART Toxicities (SMARTT) (22 centros nos EUA, incluindo Porto Rico)

- Período: 21/Mar/2007 a 01/Ago/2017
- 3055 participantes < 18 anos, com pelo menos 01 medida do perímetro cefálico
- Incidência cumulativa em 5.1 anos de FUP:
 - 5.2% (critério Nelhaus)
 - 2.3% (critério SMARTT)

A exposição intraútero ao EFV (4.7% expostos) foi associada a um risco 2 a 3 vezes maior de microcefalia:

- Nelhaus (RR 2.02; IC 95% 1.16 – 3.51)
- critério SMARTT (RR 2.56; IC 95% 1.22 – 5.37)

The PHACS SMARTT Study: Assessment of the Safety of *In Utero* Exposure to Antiretroviral Drugs

Russell B. Van Dyke^{1*}, Ellen Gould Chadwick², Rohan Hazra³, Paige L. Williams⁴ and George R. Seage III⁵

Surveillance Monitoring for ART Toxicities (SMARTT):

Coorte Prospectiva do *Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS)*, que inclui mais de 3500 crianças expostas ao HIV, mas não infectadas, distribuídas em 22 centros nos EUA, incluindo Porto Rico.

- A exposição aos IP no 1º trimestre de gestação foi associado a uma maior taxa de prematuridade;
- A exposição ao ATV associou-se a um risco duas vezes maior de anomalias congêntas (também verificado com RTV) e a um atraso no desempenho da linguagem com 1 ano de vida (mas não com 2 anos);

Van Dyke RB, et al. *Frontiers in Immunology* May/2016

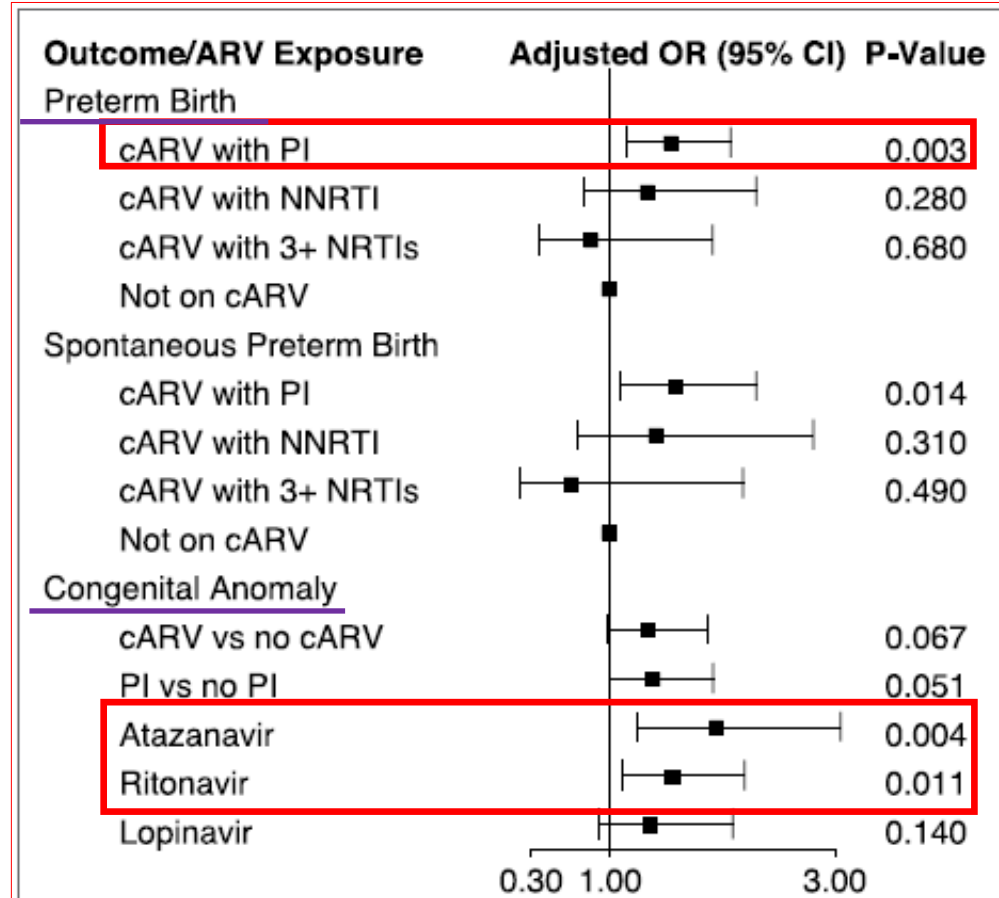


FIGURE 2 | First trimester antiretroviral exposure and pregnancy and infant outcomes (15, 16). Abbreviations: cARV, combination antiretrovirals; PI, protease inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitor.

Todas as mutações detectadas (Usando HXB2 como sequência de referência)

Transcriptase reversa

A98A/S, K103N/K, E122E/K, I142V, S162A, M184V, R211K, L228H

K103N, M184V

As mutações de resistência em negrito com base no Algoritmo Brasileiro



Protease

Q2S, V3I, I15V, M36I, S37N, L63A, I72V

I15V, M36I

As mutações de resistência em negrito com base no Algoritmo Brasileiro

Interpretação genotípica (Stanford-8.1.1, Algoritmo Brasileiro-13 (12-2015))

Classe	Medicamento	STANFORD 	ALGORITMO BRASILEIRO 
ITRN	AZT	S	S M184V
	ddI	PBNR	I M184V
	d4T	S	ND
	3TC	ANR	R M184V
	FTC	ANR	ND
	Abacavir	BNR	I M184V
	Tenofovir	S	S M184V
	Tenofovir-3TC	ND	S M184V
	AZT+3TC	ND	S M184V
ITRNN	Nevirapina	ANR	R K103N
	Efavirenz	ANR	R K103N
	Etravirina	S	S
	Rilpivirina	S	ND
IP	Indinavir/r	S	S
	Saquinavir/r	S	S
	Nelfinavir	S	ND
	Fosamprenavir/r	S	S
	Lopinavir/r	S	S M36I
	Atazanavir/r	S	S M36I
	Tipranavir/r	S	S M36I
	Darunavir/r	S	S I15V

- Gestante de 6 semanas
- Anti-HIV+ → TDF/3TC/EFV
- Falha Viroológica → CV 3.127 cp/mL

→ Por qual esquema você trocaria neste momento? (resultado da genotipagem ainda estava indisponível):

- TDF/3TC + DTG → 6ª semana de gestação (TN em humanos se fecha por volta da 7ª semana)
- TDF/3TC + RAL (400mg BD) → resgate de falha com 1º esquema (*backbone ativo?*)
- TDF/3TC + ATV-r → paciente relutante (*icterícia*)
- TDF/3TC + DRV-r (600/100mg BD)

*Opção ao TDF/3TC → AZT/3TC

* ABC → resistência cruzada se M184V presente

→ Exames de seguimento:

Data	HIV-RNA (cp/mL)	CD4+ cel/mm ³ (%)
Abr/2020 (10 sem)	Não detectado	675 (29.2%)
Mai/2020 (14 sem)	Não detectado	592 (29.4%)
Jun/2020 (18 sem)	Não detectado	251 (18.0%)

- Junho/2020 (18ª semanas de gestação):

Febre vespertina, sudorese noturna, hiporexia, tosse produtiva há 3 semanas. **Viragem PPD → 13mm**

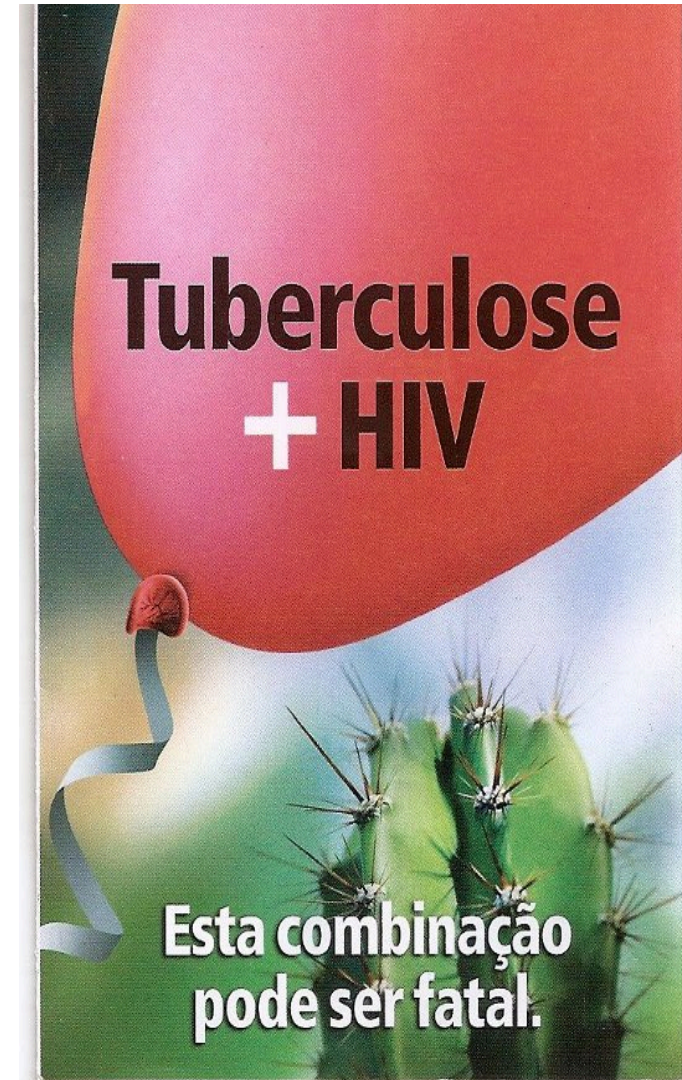
Ziehl-Neelsen (escarro) → BAAR ++

**Xpert MTB/RIF® (escarro) → + para *M. tuberculosis*
S à Rifampicina**



Coinfecção HIV-TB em Mulheres

- A TB é a principal causa de óbito por doença infecciosa em mulheres no mundo e a mais importante causa de morbimortalidade em mulheres vivendo com HIV em regiões com recursos limitados;
- A maior taxa de coinfecção TB-HIV em mulheres ocorre na idade reprodutiva, entre 15 e 49 anos;
- As gestantes vivendo com HIV e que desenvolvem TB apresentam risco 2,5 vezes maior de transmissão do HIV para o RN que as gestantes infectadas pelo HIV e sem TB.





Brasília, 06 de dezembro de 2019.

Assunto: Substituição do ofício circular nº 46/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS - Ampliação do uso de dolutegravir (DTG) 50mg 2X/dia para paciente com coinfeccção tuberculose e HIV em uso de rifampicina.

TARV (Pacientes <i>Näive</i>)	Dose diária	Observação
Esquema preferencial TDF + 3TC + EFV	TDF 300 mg / 3TC 300 mg / EFV 600 mg 1x/dia	<u>Deve ser solicitado exame de genotipagem pré-tratamento.</u> Na impossibilidade de realização, ou se o resultado da genotipagem não for disponibilizado em até 2 semanas, deve ser indicado o esquema alternativo com TDF/3TC + DTG (50 mg 2x/dia)
Esquema alternativo – 1ª opção TDF + 3TC + DTG	TDF 300 mg / 3TC 300 mg / 1x/dia DTG 50 mg 2x/dia de 12/12 horas	<u>Deve-se usar DTG 50 mg 2x/dia durante todo o período de tratamento e 15 dias após o término do tratamento da tuberculose.</u> Após esse período, a dose de DTG deve voltar a ser 1x dia.
Esquema alternativo – 2ª opção TDF + 3TC + RAL	TDF 300 mg / 3TC 300 mg / 1 x/dia RAL 400 mg 2x/dia de 12/12 horas (dose de 800mg BD não está recomendada)	Apenas em casos de contraindicação ao DTG



Brasília, 06 de dezembro de 2019.

Assunto: Substituição do ofício circular nº 46/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS - Ampliação do uso de dolutegravir (DTG) 50mg 2X/dia para paciente com coinfeccção tuberculose e HIV em uso de rifampicina.

TARV (Pacientes <i>Näive</i>)	Dose diária	Observação
Esquema preferencial TDF + 3TC + EFV	TDF 300 mg / 3TC 300 mg / EFV 600 mg 1x/dia	<u>Deve ser solicitado exame de genotipagem pré-tratamento.</u> Na impossibilidade de realização, ou se o resultado da genotipagem não for disponibilizado em até 2 semanas, deve ser indicado o esquema alternativo com TDF/3TC + DTG (50 mg 2x/dia)
Esquema alternativo – 1ª opção TDF + 3TC + DTG	TDF 300 mg / 3TC 300 mg / 1x/dia DTG 50 mg 2x/dia de 12/12 horas	<u>Deve-se usar DTG 50 mg 2x/dia durante todo o período de tratamento e 15 dias após o término do tratamento da tuberculose.</u> Após esse período, a dose de DTG deve voltar a ser 1x dia.
Esquema alternativo – 2ª opção TDF + 3TC + RAL	TDF 300 mg / 3TC 300 mg / 1 x/dia RAL 400 mg 2x/dia de 12/12 horas (dose de 800mg BD não está recomendada)	Apenas em casos de contraindicação ao DTG



Brasília, 06 de dezembro de 2019.



Assunto: Substituição do ofício circular nº 46/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS - Ampliação do uso de dolutegravir (DTG) 50mg 2X/dia para paciente com coinfeccção tuberculose e HIV em uso de rifampicina.

TARV (Pacientes <i>Näive</i>)	Dose diária	Observação
Esquema preferencial TDF + 3TC + EFV	TDF 300 mg / 3TC 300 mg / EFV 600 mg 1x/dia	<u>Deve ser solicitado exame de genotipagem pré-tratamento.</u> Na impossibilidade de realização, ou se o resultado da genotipagem não for disponibilizado em até 2 semanas, deve ser indicado o esquema alternativo com TDF/3TC + DTG (50 mg 2x/dia)
Esquema alternativo – 1ª opção TDF + 3TC + DTG	TDF 300 mg / 3TC 300 mg / 1x/dia DTG 50 mg 2x/dia de 12/12 horas	<u>Deve-se usar DTG 50 mg 2x/dia durante todo o período de tratamento e 15 dias após o término do tratamento da tuberculose.</u> Após esse período, a dose de DTG deve voltar a ser 1x dia.
Esquema alternativo – 2ª opção TDF + 3TC + RAL	TDF 300 mg / 3TC 300 mg / 1 x/dia RAL 400 mg 2x/dia de 12/12 horas (dose de 800mg BD não está recomendada)	Apenas em casos de contraindicação ao DTG

Cíntia:

- 18ª semana de gestação (Jun/2020)
- Anti-HIV+ → TDF/3TC + DRV-r (600/100mg BD)
- CV não detectado CD4+ 251 cel/mm³
- Diagnóstico recente de TB

➤ Iniciado esquema I para TB (RHZE) e trocada a TARV para TDF/3TC + DTG 50mg BD:

Evoluiu com boa resposta clínica e bacteriológica (negativação do escarro ao final da fase intensiva do tratamento para TB).

Mantendo supressão virológica e recuperação imunológica.

Atualmente, encontra-se na 38ª semana de gestação.

Exames de Out/2020:

HIV-RNA < 20 cp/mL CD4+ 613 cel/mm³ (28.9%); CD4/CD8 0.48

IMC 22.2 → 25.6 Kg/m² (↑ 10.6 Kg ~ 331.5g/semana)





marcioff72@uol.com.br

PARA VOCÊ DAR SEUS PULINHOS POR AÍ.