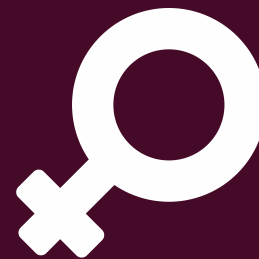


Portal de Boas Práticas em
Saúde da Mulher, da Criança
e do Adolescente



ATENÇÃO ÀS
MULHERES

HIV E GESTAÇÃO: PRÉ-NATAL E TERAPIA ANTIRRETROVIRAL



- **A correta atuação no rastreamento e condução pré-natal da infecção pelo HIV na gestação tem levado a transmissão vertical a níveis próximos de zero, além de impactar positivamente na qualidade de vida dessas mulheres.**
- **A gestação não interfere na evolução da infecção pelo HIV e nem o HIV piora os resultados gestacionais de maneira significativa, desde que a mulher seja adequadamente conduzida.**



Objetivos dessa apresentação:

- Apresentar dados epidemiológicos sobre gestantes vivendo com HIV no Brasil;
- Discutir fatores associados à transmissão vertical e sua prevenção;
- Abordar a condução de uma mulher que convive com o HIV durante o pré-natal;
- Discutir terapia antirretroviral na gestação.



Infecção pelo HIV

**Evolução dos
Tratamentos Antirretrovirais
(TARV)**



**↑ Qualidade de vida
↓ Mortalidade
↓ Morbidade
↓ Transmissão Vertical**



Rastreamento da Infecção pelo HIV na Gestação

Objetivos do rastreamento :

- ✓ Melhorar o índice de diagnóstico na gravidez
- ✓ **Identificar o HIV mais precocemente**

A mulher pode se infectar durante a gestação, após o teste inicial, por isso:

- Teste deve ser oferecido novamente (3º trimestre)
- Deve ser feito também no parceiro
- Reavaliar gradiente de risco para repetição em intervalos menores
- **Repetir teste na admissão para o parto**

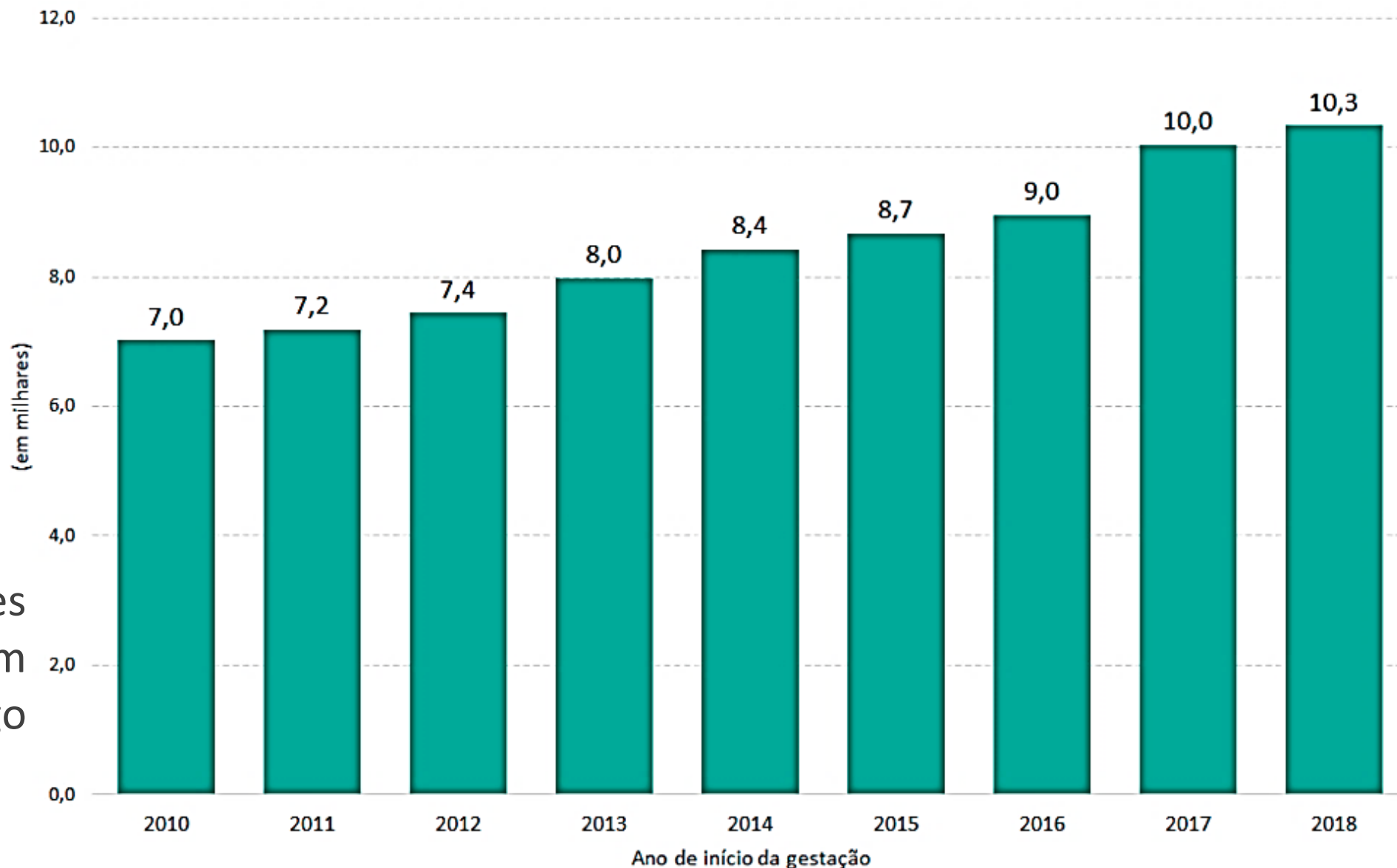
**Reforçar
medidas de
prevenção!!!**



Número de Gestantes identificadas nos Sistemas de HIV, segundo ano de início da gestação.

Brasil, 2010-2018

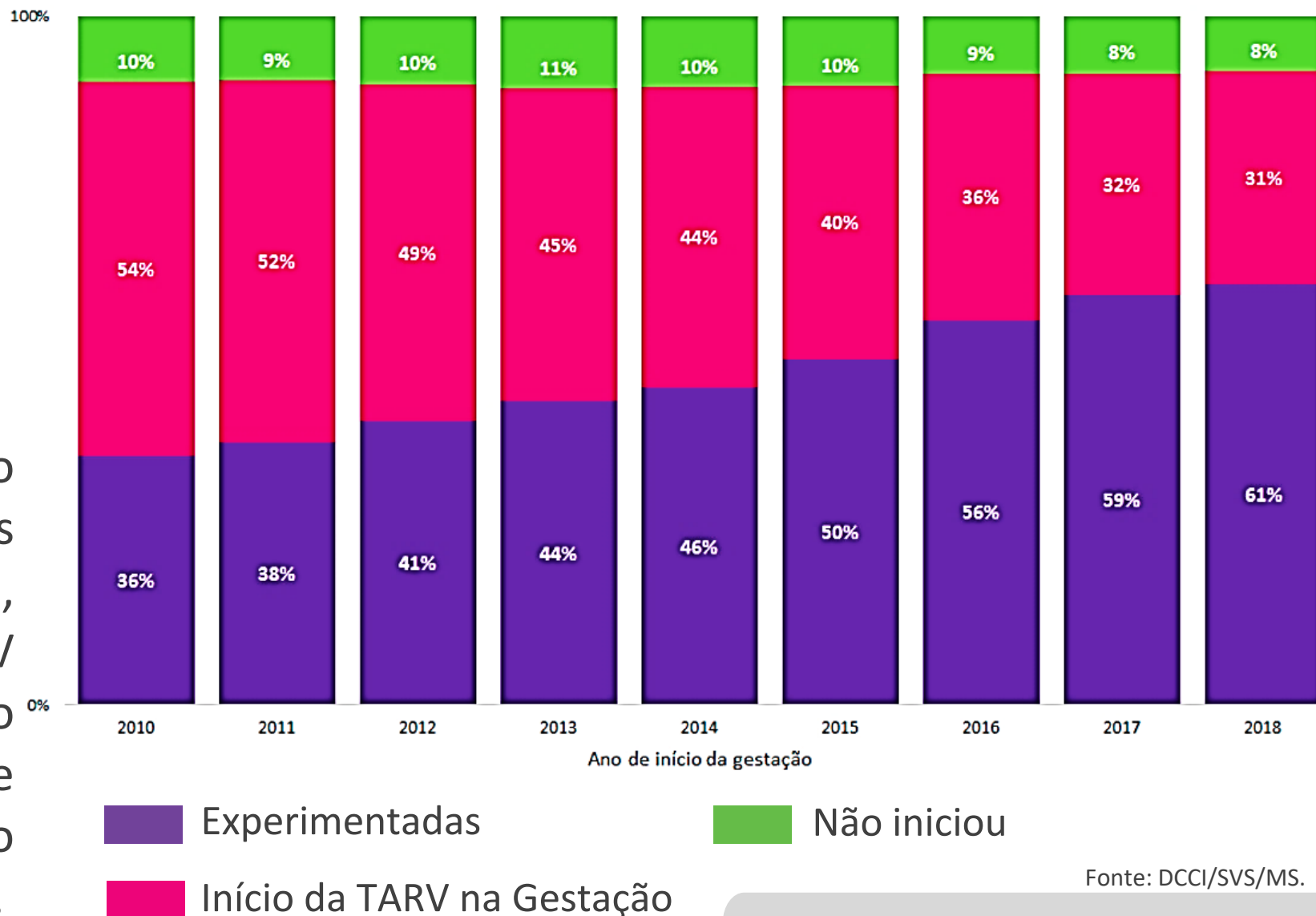
O número de gestantes vivendo com HIV vem aumentando ao longo dos anos.





Distribuição das Gestantes com HIV segundo momento do início da Terapia Antirretroviral (TARV) Brasil, 2010-2018

Tem sido observado aumento das gestações de mulheres experimentadas, ou seja, mulheres já sabiam ter HIV antes da gestação ao mesmo tempo que o número de mulheres que só descobrem o HIV na gestação tem diminuído.



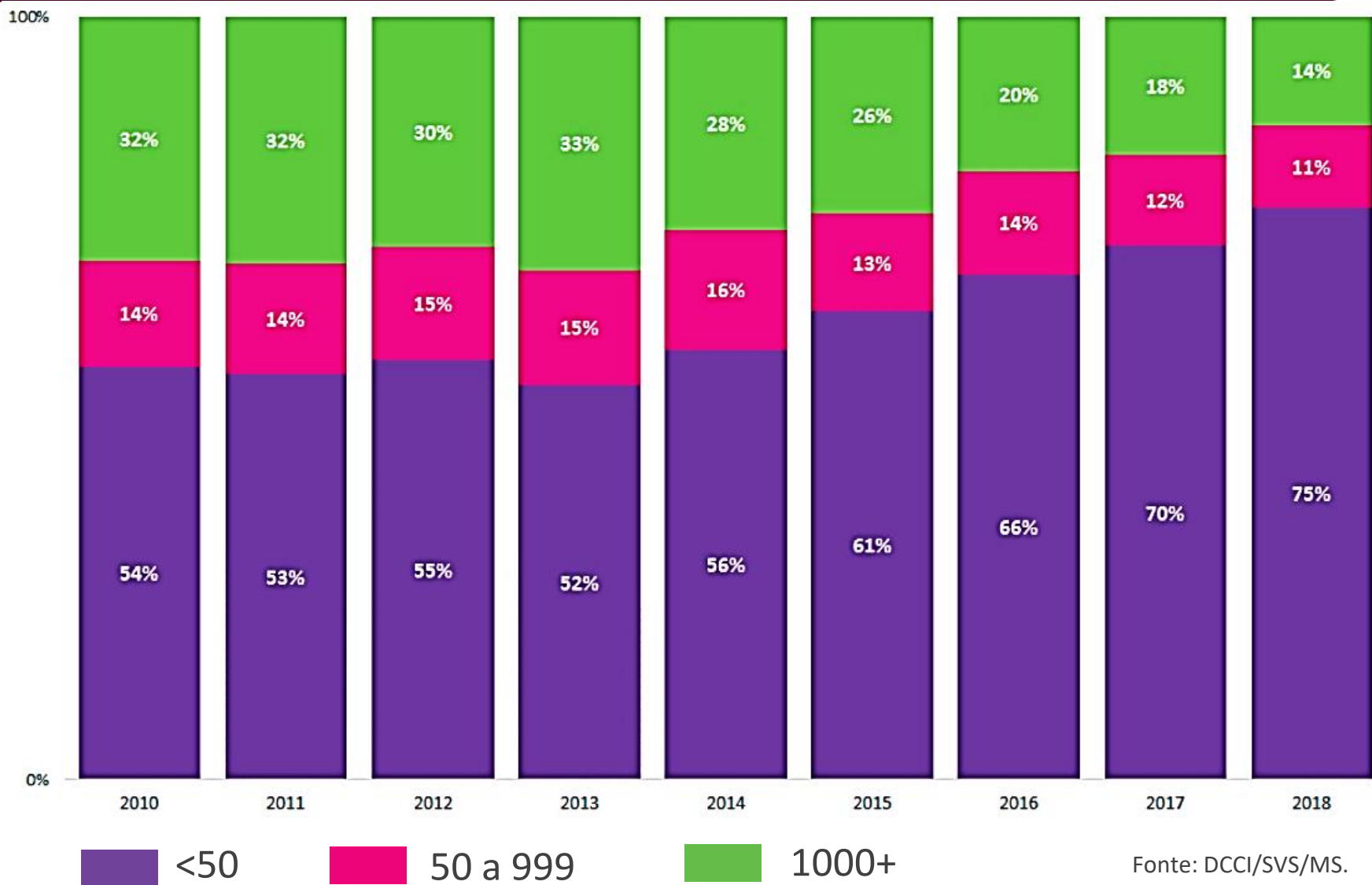
Fonte: DCCI/SVS/MS.



Distribuição das Gestantes experimentadas segundo a Carga Viral de HIV

Brasil, 2010-2018

Ao longo dos anos tem sido observado aumento da proporção de mulheres que se tornam gestantes com a carga viral já indetectável (abaixo de 50 cópias).



Fonte: DCCI/SVS/MS.



Orientações para a Assistência Reprodutiva na Mulher com HIV

- Tratar a mulher vivendo com HIV como pessoa que vive com uma doença crônica de base em mulheres em idade reprodutiva, ou seja, **compensar a doença de base para programar a gestação;**
- Ajustar o esquema da Terapia Antirretroviral (TARV), se necessário;
- Melhorar estado imunológico – controle da carga viral;
- Checar perfil sorológico para outras infecções;
- Imunizar para o que for possível;
- Tratar ou compensar comorbidades.

Os objetivos do cuidado da gestante infectada pelo HIV é a prevenção da transmissão vertical e o controle adequado da doença materna.



Conduta no Pré-natal

Abordagem inicial da gestante infectada pelo HIV

- Avaliar nível de conhecimento da doença;
- Informar eficácia do tratamento e impacto na transmissão vertical (TV);
- Reforçar importância da adesão ao tratamento e impacto na TV;
- Investigar infecções oportunistas e necessidade de intervenção;
- Avaliar infecção na parceria sexual e filhos anteriores;
- Abordar aspectos da saúde sexual e prevenção combinada.



Rotina Laboratorial no Pré-natal

Exames de rotina da atenção pré-natal + Específicos para seguimento do HIV:

- CD4, carga viral e **genotipagem***;
- Provas de **função hepática** a cada 3 meses (se uso de nevirapina considerar repetição mais frequente);
- Provas de **função renal**, especialmente pela toxicidade do tenofovir (avaliar clearance de creatinina no início do pré-natal e repetir função renal a cada 3 meses);
- Controle de **hemograma** a cada 3 meses (toxicidade medular).

*A realização de **genotipagem** é uma prioridade, uma vez que a escolha do esquema antirretroviral eficaz tem impacto direto na transmissão vertical do HIV. **O início do tratamento não deve ser retardado pela espera do resultado desse exame.**



Rotina Laboratorial no Pré-natal:

**Rastreamento de infecções concomitantes
durante o pré-natal de mulheres que vivem com HIV**

Sífilis

Toxoplasmose

Hepatites
A, B e C

Citomegalovírus

Tuberculose
(prova
tuberculínica)

Blastomicose

Doença de
Chagas

HTLV

HPV

Clamídia

Gonococo

Vaginose
bacteriana

Candidíase



Fatores que interferem na Transmissão Vertical do HIV

- Carga viral
- Aleitamento Materno
- Infecções concomitantes
- Terapia antirretroviral
- Via de parto
- Idade gestacional no parto



Transmissão Vertical

O risco de transmissão vertical do HIV é determinado pela:

- CV-HIV (carga viral de HIV) materna
- Uso de terapia antirretroviral (TARV) durante a gestação
- Relação entre o tempo de uso de TARV efetiva e o parto.

A supressão da CV-HIV é um fator determinante na redução da transmissão vertical.

O uso de TARV durante a gravidez reduz a taxa de transmissão vertical do HIV de aproximadamente 30% para menos de 1%, quando se alcança a supressão da CV-HIV materna (CV-HIV plasmática).



Transmissão Vertical

Sem TARV

- Europa e EUA: 12-15%
(Halsey et al., 1990)
- São Paulo: 16%
(Tess et al., 1998)
- África e Haiti: 25-40%
(Working Group on MTCT of HIV, 1995)

Com TARV

- Reino Unido e Irlanda: 0,4% (2009-2014)
(French et al., 2016)
- África e Índia: 0,5% (TARV) e 1,8% (AZT monoterapia)
(PROMISE Trial, 2018)
- América Latina e Caribe: 0,91% - 99%
(Read et al., 2007)



Objetivos da Terapia Antirretroviral (TARV) na gestação

1

- Reduzir a viremia

2

- Aumentar a contagem de células TCD4

3

- Retardar a progressão para aids

4

- Reduzir a transmissão vertical



Metas do Tratamento Antirretroviral Gestação

- Manter a mãe em boas condições de saúde;
- Supressão total do RNA do HIV até o momento do parto, preferivelmente até o 3º trimestre da gestação, a fim de evitar a transmissão vertical (mãe-filho). Essa meta deve ser ponderada contra os riscos dos TARVs para o feto e efeitos colaterais na mãe.

Assistência
ideal à saúde
da mãe

Minimizar os
efeitos
colaterais na
mãe

Reduzir o risco
de transmissão
mãe-filho

Minimizar o risco
para a criança



Expectativa de Medicamento para Terapia Antirretroviral

Eficácia máxima

Boa tolerância

Baixa toxicidade

**Alta barreira
genética**

**Permitir boa
adesão**

**Manter qualidade
de vida**

Baixo custo



Terapia Antirretroviral na Gestação

- A **TARV** deve ser administrada a todas as gestantes vivendo com HIV, independentemente da sua situação virológica, clínica ou imunológica.
- A **genotipagem** pré-tratamento **está indicada para todas as gestantes vivendo com HIV**, de forma a orientar o esquema terapêutico.

Iniciar TARV o mais rápido possível e abordar junto à gestante vivendo com HIV a relação de risco-benefício e a necessidade de boa adesão. Os benefícios à saúde materna e à redução do risco de transmissão vertical do HIV ao bebê devem ser ponderados frente aos potenciais riscos de exposição de TARV ao feto.



Fatores a serem considerados na decisão sobre Terapia Antirretroviral na Gestação

1. Se a gestante já fez uso de TARV;
2. O momento do início da TARV em relação :a concepção
 - Mulher vivendo com HIV em uso de TARV e que engravida
 - TARV a ser iniciada na gestante vivendo com HIV
3. Idade gestacional
4. Condição clínica e imunológica da mulher
5. Sensibilidade aos antirretrovirais no exame de genotipagem pré-tratamento
6. Em gestantes vivendo com HIV com qualquer experiência prévia com antirretrovirais considerar: histórico do tratamento, falhas, exames prévios de genotipagem, toxicidade e tolerância
7. Segurança do ARV no 1º trimestre de gestação
8. Presença de Hepatite B (incluir TDF no esquema de ARV em casos de coinfeção)
9. Outros sinais e sintomas gravídicos que possam piorar o uso do TARV
10. Escolha da Mulher

A escolha da Terapia Antirretroviral deve ser sempre compartilhada entre a equipe e a gestante.



Início da Terapia Antirretroviral na Gestação

Gestante vivendo com HIV em início de TARV durante a gestação, sem histórico de exposição prévia à TARV:

Recomenda-se abordar junto à gestante a relação risco-benefício e a necessidade de boa adesão ao tratamento.

- Esquema inicial preferencial para início do 1º trimestre (até 12ª semana de gestação).
- Não há estudos suficientes para garantir total segurança à exposição fetal aos ARV no 1º trimestre. Os benefícios à saúde materna e a redução do risco de transmissão do HIV ao bebê devem ser ponderados frente aos potenciais riscos de exposição de TARV ao feto.

Para gestantes vivendo com HIV que irão iniciar o TARV no 1º trimestre, recomenda-se:

- Se genotipagem pré-tratamento comprovar ausência de mitações para ITRNN, o esquema preferencial é **TDF/3TC/EFZ**
- Se genotipagem pré-tratamento não estiver disponível ou comprovar resistência transmitida a ITRNN, iniciar **TDF/3TC + ATV/r**



Esquema Inicial Preferencial a partir do 2º Trimestre (13 semanas de gestação)

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três ARV, sendo dois ITRN/ITRNT (inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo) associados a um INI (inibidor de integrase).

O esquema preferencial para gestantes em início de tratamento deve ser: TDF* + 3TC* + DTG

*Na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível.
TDF – Tenofovir | 3TC - Lamivudina
DTG - Dolutegravir

- A associação TDF/3TC é a preferencial nas gestantes vivendo com HIV, pois possui facilidade posológica (dose única diária), além de perfil favorável em relação à lipoatrofia e a toxicidade hematológica, ambas associadas a zidovudina (AZT). O uso do TDF durante o 1º trimestre de gestação não demonstrou aumento em defeitos congênitos em comparação à população geral foi bem tolerado durante a gestação.
- Os INI apresentam vantagens importantes em comparação à outras classes para a composição do esquema de mulheres gestantes, como diminuição rápida da CV do HIV, boa barreira genética e boa tolerância.



Esquemas para Início de Tratamento em Gestantes com HIV/Aids

ESQUEMA PREFERENCIAL	MEDICAÇÕES ALTERNATIVAS
TDF + 3TC + DTG ^(a)	Contraindicação ao TDF: AZT
	Contraindicação ao TDF e AZT: ABC ^(b)
ESQUEMA ALTERNATIVO	MEDICAÇÕES ALTERNATIVAS
TDF + 3TC + EFV ^(c)	Quando estejam presentes aspectos de má adesão
	Para uso do EFV, é mandatória a demonstração de sensibilidade na genotipagem pré tratamento
	Contraindicação ao TDF: AZT
	Contraindicação ao TDF e AZT: ABC ^(c)
TDF + 3TC + ATV/r	Contraindicação ao ATV/r: DRV/r
	Contraindicação ao TDF: AZT
	Contraindicação ao TDF e AZT: ABC ^(c)

- (a) A partir da 13ª semana de gestação, de acordo com a situação clínica da gestante.
- (b) Autorizada apenas se HLA-B*5701 negativo.
- (c) Para uso do EFV, e mandatória a demonstração de sensibilidade na genotipagem pré tratamento.

TDF - Tenofovir
 3TC - Lamivudina
 DTG - Dolutegravir
 AZT - Zidovudina
 ABC - Abacavir
 EFV - Efavirenz
 ATV/r - Atazanavir com reforço de Ritonavir
 DRV/r - Darunavir com reforço de Ritonavir



Terapia Antirretroviral na Gestação

Gestante vivendo com HIV já em uso de TARV antes da gestação:

- Se CV-HIV < 50 cópias/ml - **manter o mesmo esquema de antirretroviral**, desde que não contenha medicamento contraindicado na gestação;
- Mulher vivendo com HIV, já em uso de DTG quando do diagnóstico da gestação - avaliação e decisão compartilhada entre gestante e equipe;
- Uso de **ácido fólico** - reduz a ocorrência de defeitos do tubo neural na população geral e pode ter efeito protetor no caso de exposição ao DTG;
- Não é recomendada a troca do DTG para gestantes com mais de 12 semanas de gestação.
- Para gestantes com menos de 12 semanas é recomendada troca para esquemas contendo IP/r (preferencialmente ATV/r);



Terapia Antirretroviral na Gestação

Gestante vivendo com HIV já em uso de TARV antes da gestação:

Adesão e efeitos adversos: nos casos de troca de ARV, analisar a gestante semanalmente. Os principais efeitos adversos relacionados aos IP/r são de trato gastrointestinal.

Possibilidade de escapes virais e perda do controle viral: mudança de TARV pode estar associada com escapes virais que aumentam risco de transmissão vertical do HIV.



Terapia Antirretroviral na Gestação

Gestante vivendo com HIV já em uso de TARV antes da gestação:

Manejo da gestante já em uso de TARV com Carga Viral de HIV detectável:

- Gestantes em TARV antes da gestação que apresentam CV-HIV detectável deverão ser **avaliadas quanto à adesão e interação medicamentosa** e ter exames de genotipagem para adequação de TARV em uso, com celeridade. Para gestantes, apenas uma Carga Viral detectável (>500 cópias/ml) já é critério para solicitação de genotipagem.



Terapia Antirretroviral na Gestação

Gestante vivendo com HIV já em uso de TARV antes da gestação:

- Gestantes vivendo com HIV em início de tratamento ou após modificação de TARV deverão ter **nova amostra de Carga Viral de HIV coletada em 2 a 4 semanas**. Caso não tenha ocorrido **queda de pelo menos 1 log na carga viral avaliar adesão e interação medicamentosa**, especialmente quanto à efetividade dos antirretrovirais prescritos. Adequar TARV de acordo com o resultado do exame de genotipagem, do menor prazo possível. Entrar em contato com a Câmara Técnica e/ou Médicos Responsáveis pela Genotipagem (MRG) para que **priorizem a avaliação das crianças e gestantes**.



Segurança dos Antirretrovirais na Gestação

- **A incidência de reações adversas** em gestantes e crianças expostas à medicamentos ARV para profilaxia da transmissão vertical do HIV **é baixa**.
- Além de pouco frequentes, os efeitos adversos geralmente são **transitórios e de intensidade leve a moderada**, tanto nas gestantes quanto nas crianças.
- Tais efeitos raramente determinam a suspensão da utilização dos ARV, já que a **eficácia** desses medicamentos na prevenção da TV do **sobrepõe-se aos riscos das reações adversas**.
- As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem afetar a cinética da absorção, distribuição, bi transformação e eliminação dos medicamentos, alterando potencialmente a susceptibilidade da gestante a toxicidade aos diferentes fármacos.



Manejo dos Efeitos Adversos dos Antirretrovirais na Gestação

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO E NUCLEOTÍDEO – ITRN(t)		
ARV	EVENTOS ADVERSOS	MANEJO
ABC	Exantema e Síndrome de Stevens Johnson, especialmente em portadores de HLA-B*5701 positivo	Descontinuar o medicamento (O uso do ABC só deve ser feito após realização de teste para HLA-B*5701)
AZT	Náuseas, anorexia, cefaleia, alterações no paladar, mal-estar e insônia	Administrar sintomáticos e orientar manutenção da medicação, uma vez que esses sintomas desaparecem ao longo da terapia, com melhora considerável do apetite
	Anemia e neutropenia	O medicamento deve ser substituído caso Hb<10,0 g/dL e/ou neutrófilos <1.000 cels/mm ³
3TC	Eventos adversos raros; pode ocorrer pancreatite ou neuropatia periférica	Avaliação e acompanhamento
TDF	Risco de toxicidade renal Lesão renal aguda e Síndrome de Fanconi	Não iniciar TDF se doença renal prévia, TFGe<60 mL/min ou insuficiência renal. Usar com precaução quando hipertensão não controlada, diabetes não tratada, idoso ou baixo peso corporal



Manejo dos Efeitos Adversos dos Antirretrovirais na Gestação

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO – ITRNN		
ARV	EVENTOS ADVERSOS	MANEJO
EFV	Sintomas associados ao sistema nervoso central, tais como tonturas, sensação de “embriaguez”, sonolência ou insônia, dificuldade de concentração e sonhos vividos (sensação forte de realidade). Farmacodermias do tipo rash cutâneo	Orientar sobre tais eventos e informar que normalmente desaparecem ao final das primeiras semanas de tratamento. Os efeitos adversos neurológicos podem ser exacerbados com o uso concomitante de álcool. É necessário abordar o uso recreativo de álcool e outras drogas. No caso de farmacodermia, avaliar medicação sintomática ou necessidade de suspensão do medicamento.
NVP	Exantema (7%), geralmente maculopapular, de tipo eritema multiforme; menos de 1% progride para Síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica.	Suspender quando o exantema cutâneo for extenso, comprometer mucosas, estiver associado a manifestações semelhantes à um resfriado e/ou houver ocorrência de linfadenopatia. Das pessoas que apresentam esse tipo de reação a NVP, 40% não demonstram reação cruzada com o EFV.



Manejo dos Efeitos Adversos dos Antirretrovirais na Gestação

INIBIDORES DA PROTEASE – IP

ARV	EVENTOS ADVERSOS	MANEJO
ATV/r	Náuseas, vômitos, diarreia, exantema, cefaleia, tontura.	A ocorrência de icterícia pode afetar a imagem e a autoestima da gestante, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada e considerada a suspensão do medicamento quando houver desconforto para a pessoa.
	Aumento da bilirrubina total, as custas da fração indireta (35% a 47% dos casos), com icterícia em alguns casos. Elevação das transaminases pode ocorrer em cerca de 2% a 7% dos casos.	
DRV/r	Contem frações de sulfa. Pode ocorrer exantema (17% dos tratados, mas taxa de 0,3% de descontinuação), náusea (18%) e cefaleia (15%).	Monitorar função hepática, especialmente nos primeiros meses e se houver histórico de doença hepática pré-existente.
	Disfunção hepática ocasional precoce no início do tratamento.	
LPV/r	Diarreia (14% a 24%), náuseas, fezes malformadas, astenia, dor abdominal, cefaleia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia.	Avaliação e acompanhamento
	Outros eventos adversos menos frequentes incluem hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia	A diarreia pode ser manejada com adequações de medicamentos sintomáticos.



Manejo dos Efeitos Adversos dos Antirretrovirais na Gestação

INIBIDORES DA INTEGRASE – INI		
ARV	EVENTOS ADVERSOS	MANEJO
RAL	Relatos de casos de aumento de transaminases no terceiro trimestre da gestação.	Reversíveis com a retirada da droga.
DTG	Bem tolerado; os efeitos adversos são incomuns: insônia (<3%), cefaleia (<2%), náuseas e vômitos (<1%), rash (<1%).	Raros relatos de reação de hipersensibilidade e aumento de transaminases em pessoas conectadas com hepatites virais.



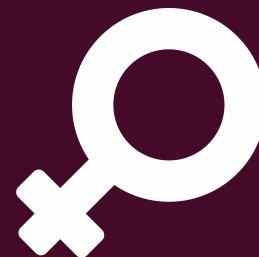
- **A TARV universal é um elemento importante da prevenção da transmissão vertical do HIV.**
- **Para que seja atingida a meta de eliminação de novos casos entre crianças, as ações devem incorporar um pacote de intervenções, que incluem ações de prevenção de HIV entre mulheres negativas para o HIV, acesso ao planejamento reprodutivo, testagem disponível e precoce para HIV no pré-natal e suporte para que as mulheres gestantes vivendo com HIV permaneçam aderentes à TARV e retidas no sistema de saúde.**
- **Essas mulheres, assim como suas parcerias sexuais, devem ainda ter acesso à testagem, diagnóstico e tratamento adequado para outras Infecções Sexualmente Transmissíveis.**



Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Boletim Epidemiológico – Número Especial | Out. 2019 – Sífilis
- Brasil. 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, 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo de investigação de transmissão vertical. 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Relatório de Monitoramento Clínico das Gestantes Vivendo com HIV. Dez. 2019.
- Halsey NA, Boulos R, Holt E, Ruff A, Brutus JR, Kissinger P, Quinn TC, Coberly JS, Adrien M, Boulos C. Transmission of HIV-1 infections from mothers to infants in Haiti. Impact on childhood mortality and malnutrition. The CDS/JHU AIDS Project Team. JAMA. 1990 Oct 24-31;264(16):2088-92. PMID: 2214076.
- Tess, Beatriz H.1,3,4,6; Rodrigues, Laura C.1; Newell, Marie-Louise2; Dunn, David T.2; Lago, Tania D.G.3Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1 Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil, AIDS: March 26th, 1998 – Volume 12 – Issue 5 – p 513-520.
- Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995 Apr 15;8(5):506-10. doi: 10.1097/00042560-199504120-00011. PMID: 7697448.
- French, C. E., Thorne, C., Byrne, L., Cortina-Borja, M., & Tookey, P. A. (2017). Presentation for care and antenatal management of HIV in the UK, 2009-2014. HIV medicine, 18(3), 161–170. <https://doi.org/10.1111/hiv.12410>
- Flynn, Patricia M et al. “Prevention of HIV-1 Transmission Through Breastfeeding: Efficacy and Safety of Maternal Antiretroviral Therapy Versus Infant Nevirapine Prophylaxis for Duration of Breastfeeding in HIV-1-Infected Women With High CD4 Cell Count (IMPAACT PROMISE): A Randomized, Open-Label, Clinical Trial.” Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999) vol. 77,4 (2018): 383-392. doi:10.1097/QAI.0000000000001612
- Read JS, Cahn P, Losso M, et al. Management of human immunodeficiency virus-infected pregnant women at Latin American and Caribbean sites. Obstetrics and Gynecology. 2007 Jun;109(6):1358-1367. DOI: 10.1097/01.aog.0000265211.76196.ac.

Portal de Boas Práticas em
Saúde da Mulher, da Criança
e do Adolescente



ATENÇÃO ÀS
MULHERES

HIV E GESTAÇÃO: PRÉ-NATAL E TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Material de 10 de outubro de 2020

Disponível em: portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br

Eixo: Atenção às Mulheres

Aprofunde seus conhecimentos acessando artigos disponíveis na biblioteca do Portal.