

Perguntas e respostas sobre o uso de dolutegravir por mulheres em idade reprodutiva

As informações abaixo são baseadas em documento da Organização Mundial de Saúde para suporte a colaboradores, gestores de programas nacionais e parceiros sobre a declaração publicada, pela OMS, no dia 18 de maio de 2018, disponível em [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement on DTG 18May 2018final.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1).

1. Quais são as novas descobertas?

Uma análise preliminar realizada durante um estudo observacional independente em Botsuana identificou um potencial problema de segurança relacionado ao uso do dolutegravir (DTG) – um novo medicamento antirretroviral (ARV) usado para o tratamento do HIV. Os resultados preliminares desse estudo incluem a identificação de quatro casos de defeito do tubo neural (DTN) em recém-nascidos das 426 mulheres seropositivas que engravidaram em uso de esquemas ARV contendo o DTG. Isso representa uma taxa de 0,9%, comparada com a taxa de 0,05% em mulheres seropositivas tratadas com esquemas ARV com base em efavirenz (EFV), e 0,09% entre as grávidas seronegativas. Essas descobertas são estatisticamente relevantes. No entanto, por ser uma análise provisória de um estudo observacional realizado em apenas um país, os resultados precisam ser ratificados por uma análise mais completa, e ainda complementados por outros estudos.

O fabricante, as autoridades de regulação e a OMS estão considerando este risco potencial. A OMS está trabalhando com todas as partes interessadas para recolher informações sobre mulheres que engravidaram em uso de DTG em todo o mundo, de modo a determinar se o risco pode ser confirmado. O Brasil está participando ativamente dessa investigação, contribuindo de forma acelerada com as informações.

2. Considerando estas observações, o que a OMS aconselha?

Até a apresentação de mais evidências, a OMS e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam que:

- As mulheres que já estão em uso de esquemas ARV contendo o DTG não devem parar o tratamento e devem falar com o seu médico para acompanhamento adicional. (Nota: o mesmo estudo de observação não encontrou nenhum caso de DTN nos bebês de mulheres seropositivas que começaram o tratamento com o DTG após a concepção.)

- As mulheres vivendo com HIV que pretendem engravidar (ou não usam um método eficaz de contracepção como DIU ou implantes de anticoncepcional) devem evitar a utilização do DTG, optando por outros esquemas de tratamento.
- O tratamento preferencial com ARV para mulheres e adolescentes vivendo com HIV com possibilidade de engravidar – inclusive as grávidas – deve ser baseado em medicamentos com eficácia e informações sobre a sua segurança. O tratamento com esquemas ARV à base de EFV é um tratamento de primeira linha seguro e eficaz e pode ser prescrito mediante genotipagem prévia. Esquemas contendo atazanavir/ritonavir (ATV/r) também podem ser considerados opção segura e eficaz para esses casos.
- Caso não seja possível levar a cabo o tratamento com os ARV de primeira linha nas mulheres e adolescentes à base de EFV, por exemplo devido a resistência ao medicamento, pode-se considerar o uso de DTG, nos casos onde se possa garantir o uso concomitante de métodos contraceptivos eficazes (DIU ou implantes de anticoncepcional). As mulheres que estão em uso de esquemas ARV contendo DTG devem ser informadas dos riscos associados de DTN, para que possam decidir a continuidade de seu uso junto a seu profissional de saúde.
- Os programas devem continuar a reforçar a farmacovigilância do DTG (disponível em todas as unidades dispensadoras do Brasil), incluindo o monitoramento dos partos.
- Para maiores informações consultar a Nota Informativa nº 10/2018 disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-102018-diahvsvsms>
- Os protocolos de Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção do HIV em Adultos, Profilaxia pós- Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais, Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais e de Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes foram atualizados de acordo com essas recomendações e estão disponíveis em: aids.gov.br/pcdt

3. Quais os benefícios do DTG no tratamento do HIV?

O dolutegravir tem eficácia comprovada, é bem tolerado e tem uma barreira genética alta para resistência. É um tratamento eficaz para o HIV, quer para a primeira linha como para esquemas de resgate.

4. O que é defeito do tubo neural (DTN)?

O tubo neural é a base da medula espinhal, do cérebro e dos ossos e tecidos circundantes. O DTN ocorre quando esta estrutura não consegue se formar em sua totalidade; esta formação ocorre entre os 0 e 28 dias após a concepção, geralmente antes de a maioria das mulheres terem recebido a confirmação de sua gravidez. A DTN pode estar relacionada com deficiência de folato, uso de certos medicamentos ou condição hereditária. A OMS e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam que as mulheres consumam suplementos diários de ácido fólico antes da concepção e durante a gravidez para ajudar na prevenção de malformações de tubo

neural, mas não está claro se o consumo simultâneo de ácido fólico com DTG ajudaria a reduzir o risco destas malformações.

5. Quando é que a OMS publica declarações de segurança e por que foi publicada neste caso?

A OMS emite alertas sobre a qualidade e segurança dos medicamentos quando recebe relatórios de produtos suspeitos de falsificação ou de qualidade inferior, quando há novos sinais importantes de qualidade do produto ou quando estes são retirados do mercado. Estes alertas, normalmente, são emitidos em colaboração e em consulta com as principais agências reguladoras de medicamentos conforme for apropriado. Todos os alertas estão listados nesta página: <http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/en/>.

O alerta divulgado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) está disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4430169.

Neste caso, foi emitido o alerta devido ao potencial de importância da informação do sinal de segurança e saúde pública. O fabricante também irá enviar uma carta para alertar os médicos e outros profissionais de saúde em todo o mundo acerca desta questão.

6. Foram feitas observações semelhantes em outros países?

Até o momento, os sistemas atuais de comunicação pós-venda não identificaram os mesmos sinais do potencial de risco para DTN em outros países. A validade do estudo do Botsuana levou à criação de uma equipe de vigilância prospectiva com profissionais de saúde formados em serviços de maternidade. É possível que a ausência de tais casos em outros países seja devido ao fato de se ter em número reduzido de mulheres em uso de DTG (portanto, podendo haver menos casos de gravidez entre mulheres que consomem o DTG ao invés de outros ARV), os casos não estarem sendo comunicados, ou porque o sinal de segurança visto em Botsuana foi uma descoberta ao acaso.

7. Quando estarão disponíveis mais informações sobre o potencial do risco?

O estudo de observação em curso partilhou os resultados preliminares de quatro casos de DTN em 426 partos de grávidas que consumiam DTG antes da gravidez. Aproximadamente 600 grávidas que começaram a usar o medicamento antes da concepção estão sendo seguidas por programas de vigilância farmacológica. A OMS está trabalhando com várias partes interessadas em todo o mundo, inclusive o Brasil, para o seguimento de todas as grávidas expostas pelo DTG antes da gravidez.

Acreditamos que dentro de 9-12 meses haverá a confirmação se esse achado se confirma ou se é apenas uma descoberta ao acaso. Talvez seja necessário mais tempo para ter certeza absoluta, considerando o número reduzido de ocorrências de DTN na população geral.

8. Quando será publicado o novo documento de orientação da OMS?

A OMS realizou uma reunião de um grupo de peritos em desenvolvimento de orientações entre 16 a 18 de maio de 2018 para rever todos os dados disponíveis sobre a eficácia e dados

de segurança dos ARV, incluindo as recentes descobertas sobre o DTG, e planeja publicar em julho de 2018 um documento de orientação atualizado sobre o papel do DTG no tratamento de primeira e segunda linha para o HIV.

9. Os países devem alterar as suas políticas já – ou devem aguardar mais informações?

A OMS e o Ministério da Saúde do Brasil, aconselha os gestores dos programas nacionais de HIV a se familiarizarem com todas as informações compartilhadas sobre este sinal de potencial risco. Devem informar as partes interessadas e compartilhar as mesmas informações, tentando ser o mais transparente possível.

Muitos países já começaram a transição para tratamentos com base no DTG e devem rever as suas políticas com base nestas informações. Embora cada país possa decidir qual a abordagem a seguir, a mais conservadora é a de evitar a utilização do DTG nas mulheres em com possibilidade de engravidar até que se obtenha mais informações.

10. Qual a opinião do Plano de Emergência do Presidente dos Estados Unidos para o Alívio da Aids (Pepfar) e de outros parceiros sobre esta nova descoberta?

O Pepfar é um dos principais agentes financiadores da terapia ARV em vários países, e um ator-chave no lançamento de tratamento ARV com base no DTG. Tem estado ativo na promoção da transição para o TLD (dose fixa combinada de tenofovir+lamivudina+dolutegravir). Atualmente, o Pepfar encoraja os países a continuarem a sua transição para o DTG por meio da implementação de seus planos nacionais de operacionalização para 2018.

Os funcionários das representações nacionais da OMS devem continuar a acompanhar de perto a situação juntamente com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (Unaid), o Pepfar, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional (USAID), o Fundo Global e outros parceiros e colegas para apoiar no debate em torno das políticas. O Unaid também apoia as orientações neste documento de perguntas e respostas.

11. Como é que isso afetará a aquisição de tratamentos com base em DTG e EFV?

O Fundo Global, a OMS e o Grupo de Trabalho para Aquisições de ARVs (PAPWG) já começaram as discussões sobre estas novas descobertas para lidarem com potenciais alterações nas aquisições, indo de encontro às necessidades de todos os países de baixa e média renda. Atualmente há estoques suficientes para ambos os tratamentos (DTG e EFV). É preciso aprofundar o trabalho nas próximas semanas, de modo a se conhecer o inventário desses medicamentos em cada país e revisar os planos de aquisição para esses produtos. Uma vez que vários países já começaram a transição visando um aumento do uso do DTG, é preciso levar em consideração a situação dos estoques em cada país antes de tomar uma decisão.

12. O que colaboradores, profissionais de saúde e gestores de saúde no Brasil devem fazer?

- Devem entrar em contato com o Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), informando sobre os novas suspeitas de casos de malformação fetal decorrentes de mãe em vigência de DTG, por meio do e-mail: tratamento @aids.gov.br.

13. O que os colaboradores da representação da OMS nos países devem fazer?

- Devem entrar em contato com o respectivo Ministério da Saúde, informando sobre os novos dados, compartilhar a informação da OMS, e discutir as implicações.
- Devem disponibilizar o apoio ao respectivo Ministério da Saúde, para garantir uma comunicação fluida, uma vez que as informações podem ser confusas e desinformar o público.
- Se houver uma diretiva ou grupo para a elaboração de políticas de saúde no país, garantir que a OMS apoie na tomada de decisão sobre o caminho a seguir.
- Contactar os parceiros, especialmente o Fundo Global, o Unids, o Pefar, o CDC, o Usaid, entre outros, para garantir o fluxo de informação e o contato permanente sobre a questão.
- Rever as declarações e atualizações regulares publicadas no site da OMS (<http://www.who.int/hiv/en/>).
 - Caso necessite de informações adicionais, entrar em contato com o escritório regional da OMS, ou com o Departamento de HIV e Hepatites Virais (Gottfried Hirnschall, hirnschallg@who.int) e o Departamento EMP (Suzanne Hill, hills@who.int)

Mais informações:

1. **OMS:**http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?
2. **Europa/EMA:**http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
3. **FDA/EUA:** <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608112.htm>
4. **Pepfar:** <https://www.pepfar.gov/press/releases/282221.htm>
5. **Governo/EUA:** <https://aidsinfo.nih.gov/news/2094/statement-on-potential-safety-signal-in-infants-born-to-women-taking-dolutegravir>
6. **Brasil / Ministério da Saúde / SVS / DIAHV:** http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4430169