



Helaine Milanez

- Professora assistente de obstetrícia da Unicamp
- Diretora clínica do hospital da mulher – Caism – Unicamp
- Membro do comitê de transmissão vertical do Ministério da Saúde



**31 MAIO
A 2 JUN
2018**

XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
IV JORNADA SUL-BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA
CENTROSUL | FLORIANÓPOLIS | SC

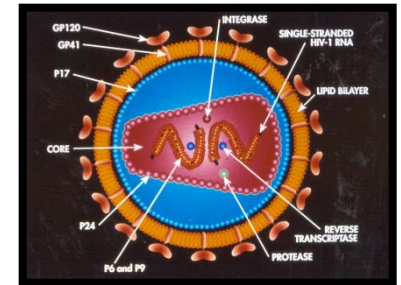


**Helaine Milanez
Obstetrícia UNICAMP**

O que mudou na TARV da gestante HIV?

EPIDEMIA DA AIDS

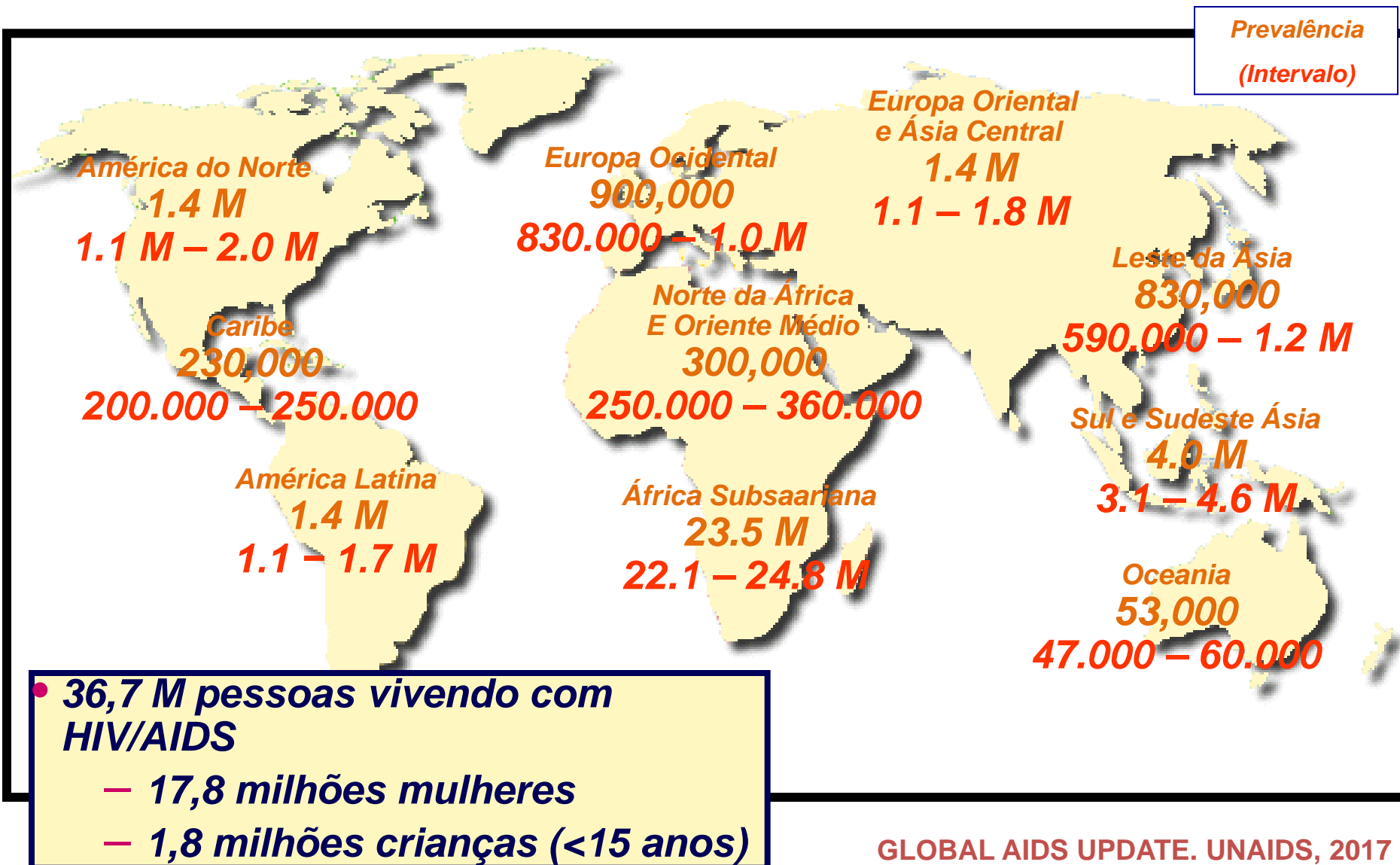
*Evolução dos
tratamentos*



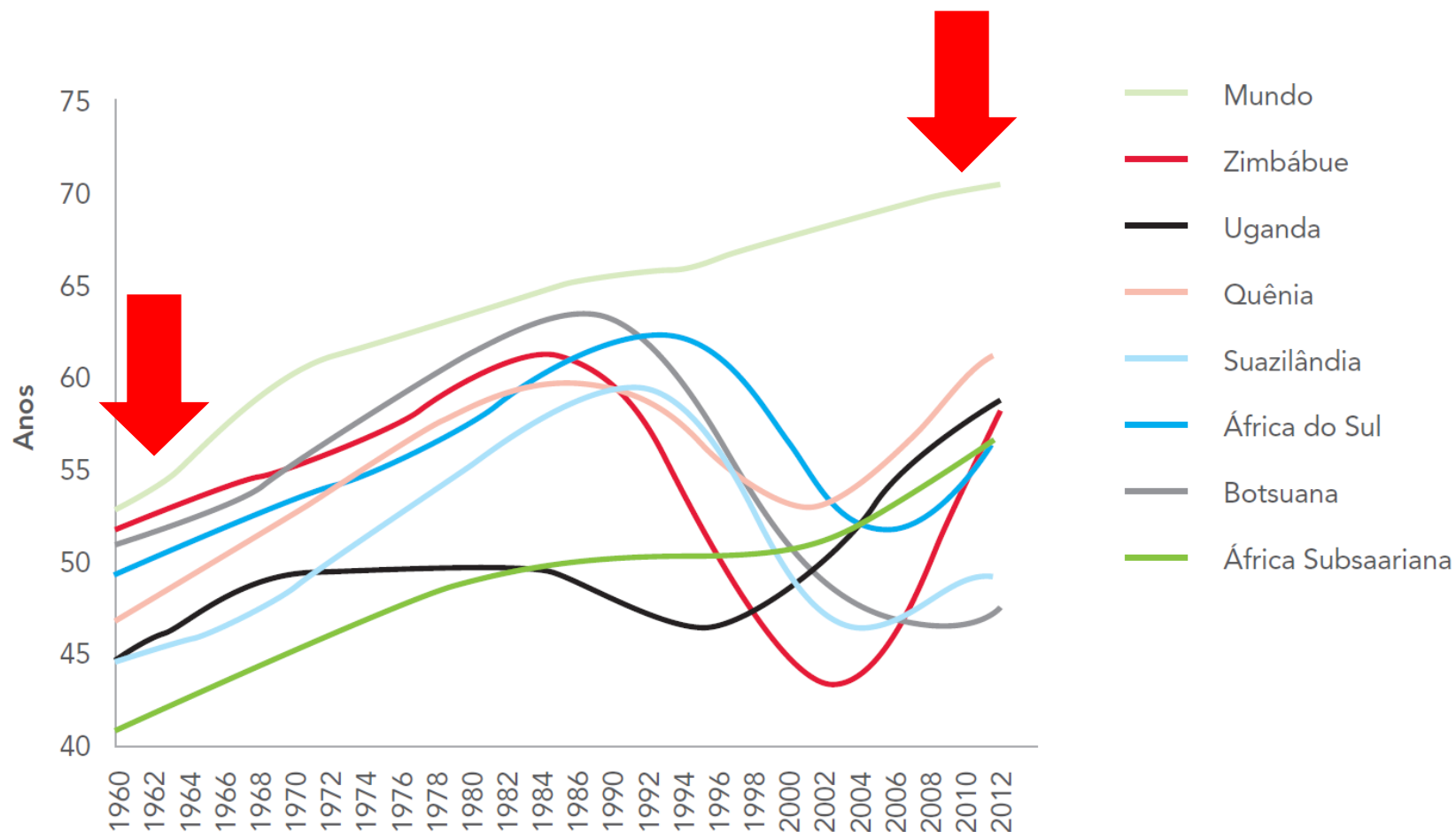
↑ *Qualidade de vida*
↓ *Mortalidade*
↓ *Morbidade*
↓ *Transmissão Vertical*



A AIDS NO MUNDO



TENDÊNCIAS DE EXPECTATIVA DE VIDA DURANTE A EPIDEMIA DE AIDS



90-90-90

Uma meta ambiciosa de
tratamento para contribuir
para o fim da epidemia de
AIDS



A META PARA O TRATAMENTO

90%

diagnosticados

90%

em tratamento

90%

com supressão viral

A AIDS NO MUNDO

90-90-90

Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS

- 90 – 90 – 90
- Cobertura antirretroviral: 7,5 milhões - 17 milhões
- Cobertura América Latina e Caribe: 55%
- Redução número de mortes por aids: 26%

PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL

- Plano Global para eliminação de novas infecções pelo HIV em crianças até 2015

UNAIDS, 2011

- Cobertura ARV gestantes: 37% para 77%
- Redução novas infecções em crianças: 48%
- Redução mortes crianças < 5 anos: 60%

REPORT ON THE GLOBAL PLAN. UNAIDS, 2015

TRANSMISSÃO VERTICAL HIV NO MUNDO

- 2013: OPÇÃO B+ OMS

UNAIDS, 2013

- África Subsaariana: TV de 28% para 14%
- África do Sul - aleitamento materno: 4%
- Botsuana - sem aleitamento materno: 4%
- Europa e Estados Unidos: <1%

PROGRESS REPORT ON THE GLOBAL PLAN. UNAIDS, 2015

A AIDS NO BRASIL

- 842.710 casos
- 293.685 (35%) mulheres
- 82,8% mulheres 15 - 49 anos
- 92,9% transmissão heterossexual

Ministério da Saúde. Brasil, 2016

GESTANTES HIV NO BRASIL

- Notificação compulsória 2000
- Cobertura testagem HIV pré-natal: 62,3% - 83,5%

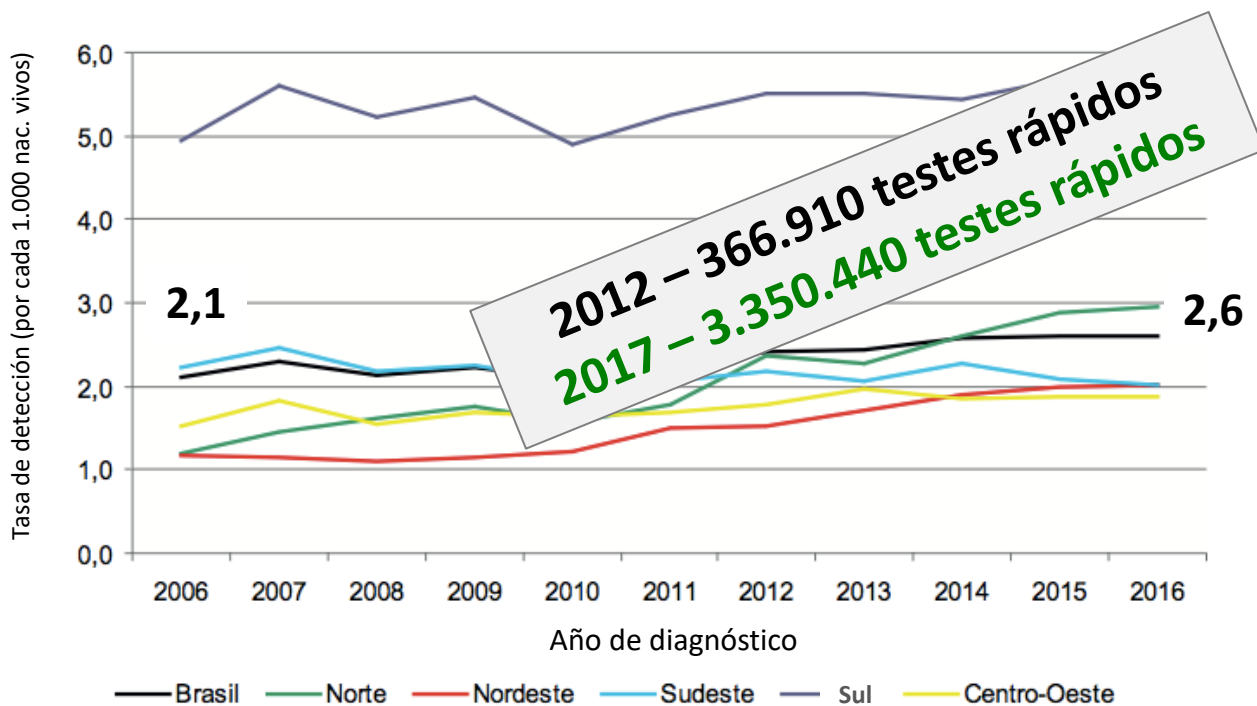
Sentinela Parturiente, 2010

- Taxa detecção gestantes HIV+: aumento 30% em 11 anos

Ministério da Saúde. Brasil, 2016

HIV EM GESTANTES NO BRASIL

Figura 1 - Taxa de detecção de HIV em gestantes (/mil nascidos vivos), segundo região de residência e ano do parto. Brasil, 2006 a 2016.



- 108.134 gestantes infectadas por HIV desde 2000 até junho de 2017
- Aumento da taxa de detecção: 23,8% em 10 anos

*Casos relatados em Sinaney Siscel/Siclam até 30/06/2017; SIM, de 2000 a 2016.
FONTEE: Sinan (atualizado em 30/06/2017).

HIV EM GESTANTES EM SÃO PAULO

2007-2017

Tabela 4. Casos notificados de gestantes/parturientes/puérperas

Características	2007		2008	
	N	(%)	N	(%)
Realização de pré-natal				
Sim	1.379	92,9	1.267	93,2
Não	90	6,1	79	5,8
Ign/Branco	16	1,1	14	1,0
Evidência laboratorial do HIV				
Anterior ao pré-natal	844	56,8	791	58,2
Durante o pré-natal	534	36,0	497	36,5
Durante o parto	82	5,5	54	4,0
Após o parto	25	1,7	18	1,3
Ign/Branco	-	-	-	-
Total	1.485	100,0	1.360	100,0
Trimestre de gestação				
1º Trimestre	449	32,6	435	34,3
2º Trimestre	362	26,3	385	30,4
3º Trimestre	390	28,3	333	26,3
Ign/Branco	178	12,9	114	9,0
Uso de ARV no pré-natal**				
Sim	1.182	85,7	1.126	88,9
Não	162	11,7	119	9,4
Ign/Branco	35	2,5	22	1,7
Total	1.379	100,0	1.267	100,0

Fonte: SINAN - Vigilância Epidemiológica - Programa Estadual DST,

Notas: * Dados preliminares até 30/06/2017, sujeitos a revisão

**Considerados apenas os casos com informação de pré-natal

2017:

Realização do prenatal: 92,2%

Diagnóstico de HIV:

Antes do prenatal: 58,9%

Durante prenatal: 35,9%

Durante parto: 3,3%

Depois do parto: 1,4%

Trimestre de gestação:

Primeiro: 56,4%

Segundo: 27,3%

Terceiro: 14,8%

Uso de ARV em prenatal:

Sim: 80,1%

Não: 10,1%

Ignorado: 9,7%

o pré-natal e ano de diagnóstico, estado de São Paulo, 2007 a 2017*.

								Total	
2014		2015		2016		2017*			
N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
1.185	93,3	1.193	94,6	1.221	94,2	473	92,2	12.747	93,7
69	5,4	46	3,6	48	3,7	27	5,3	641	4,7
16	1,3	22	1,7	27	2,1	13	2,5	210	1,5
743	58,5	755	59,9	813	62,7	302	58,9	8.267	60,8
469	36,9	462	36,6	427	32,9	184	35,9	4.661	34,3
43	3,4	28	2,2	40	3,1	17	3,3	476	3,5
15	1,2	10	0,8	5	0,4	7	1,4	141	1,0
-	-	6	0,5	11	0,8	3	0,6	53	0,4
1.270	100,0	1.261	100,0	1.296	100,0	513	100,0	13.598	100,0
599	50,5	602	50,5	664	54,4	267	50,1	5.626	44,2
341	28,8	338	28,3	321	26,3	129	27,3	3.760	29,5
219	18,5	217	18,2	213	17,4	70	14,8	2.733	21,4
26	2,2	36	3,0	23	1,9	7	1,5	618	4,8
1.027	86,7	1.033	86,6	998	81,7	379	80,1	11.153	87,5
96	8,1	93	7,8	134	11,0	48	10,1	1.101	8,6
62	5,2	67	5,6	89	7,3	46	9,7	493	3,9
1.185	100,0	1.193	100,0	1.221	100,0	473	100,0	12.747	100,0

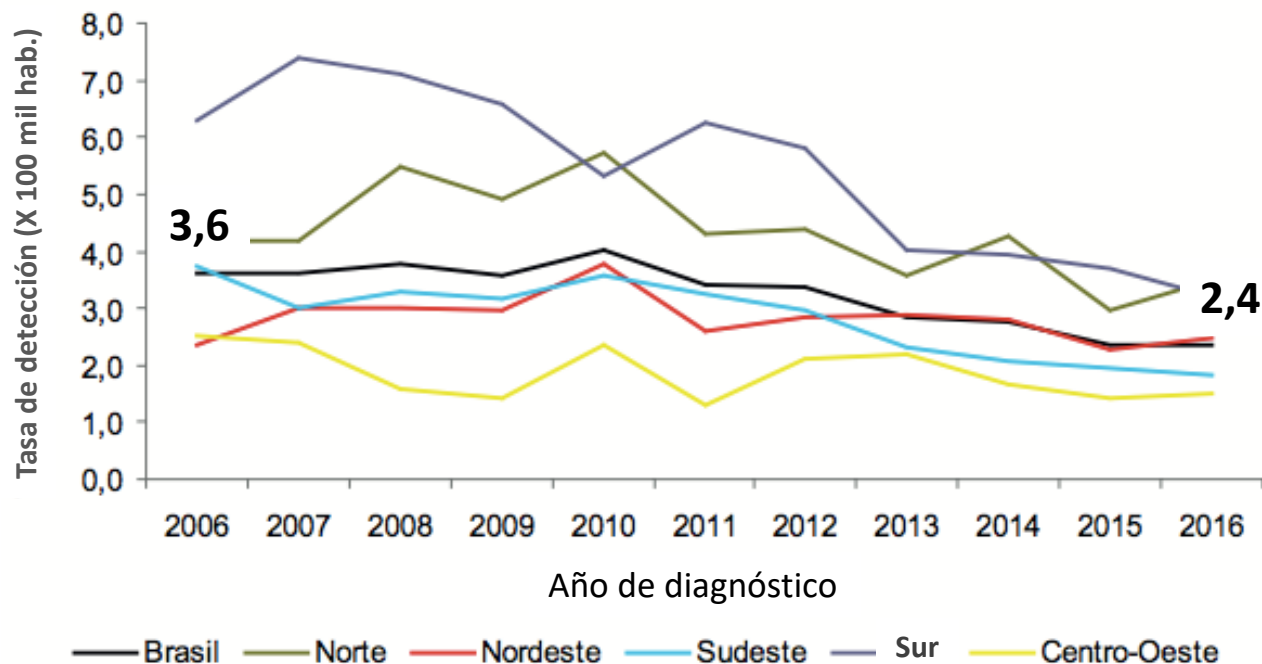
A TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV NO BRASIL

- Crianças HIV+ < 15 anos: 24.900
- 97,8% por TV
- Taxa detecção aids <5 anos: queda de 42,7% em 10 anos

Ministério da Saúde. Brasil, 2016

HIV EM MENORES DE 5 ANOS

Taxa de detecção de HIV (/100 mil hab.) em menores de cinco años Segundo a região de residência, por ano de diagnóstico. Brasil, 2007 a 2016*.

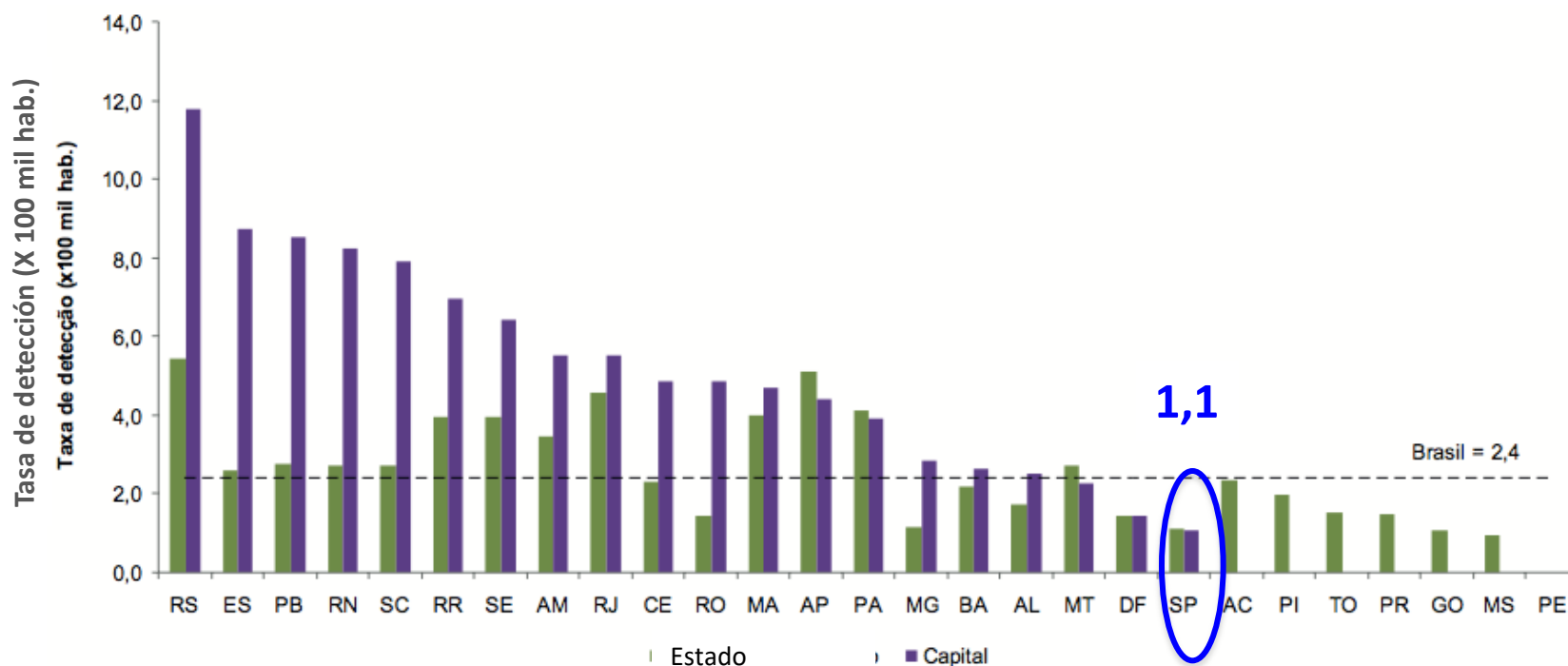


QUEDA DE 34% NA TAXA DE DETECÇÃO DE HIV EM MENORES DE 5 ANOS

*Casos relatados no Sinan e Siscel/Siclam até 30/06/2017; SIM, de 2000 a 2016.
FONTE: Sinan (atualizado em 30/06/2017).

HIV EM MENORES DE 5 ANOS

Figura 13 - Taxa de detecção de HIV (/100 mil hab.) em menores de 5 anos, Segundo estado e capital de residencia. Brasil, 2016*.



*Casos reportados en Sinan y Siscel/Siclam hasta 30/06/2017; en SIM, de 2000 a 2016.
FUENTE: Sinan (actualizado en 30/06/2017).

TV SEM INTERVENÇÃO

- 12-15%: Europa e EUA*

Halsey et al., 1990

**Sem aleitamento*

- 16%: São Paulo*

Tess et al., 1998

**Sem aleitamento*

- 25-40%: África e Haiti

Working Group on MTCT of HIV, 1995

TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV (TV)

Com intervenção

- ACTG 076 (AZT 3 componentes)

Connor et al., 1994

- TV = 8,3%

- AZT + cesárea eletiva:

LUTZ-FRIEDRICH ET AL., 1998

- TV = 2,5%

- Terapia antiretroviral múltipla

- TV = 0-2%

FORBES et al.,1999; McGOWAN et al.,1999

- Terapia antirretroviral múltipla + reavaliação da via de parto

- TV < 1%

MANDELBROT et al., 1998

TV COM INTERVENÇÃO

– Reino Unido e Irlanda:

✓ **0,8%** (14 dias TARV) e **0,1%** (CV <50)

Townsend et al., 2008

✓ 2009-2014: **0,4%**

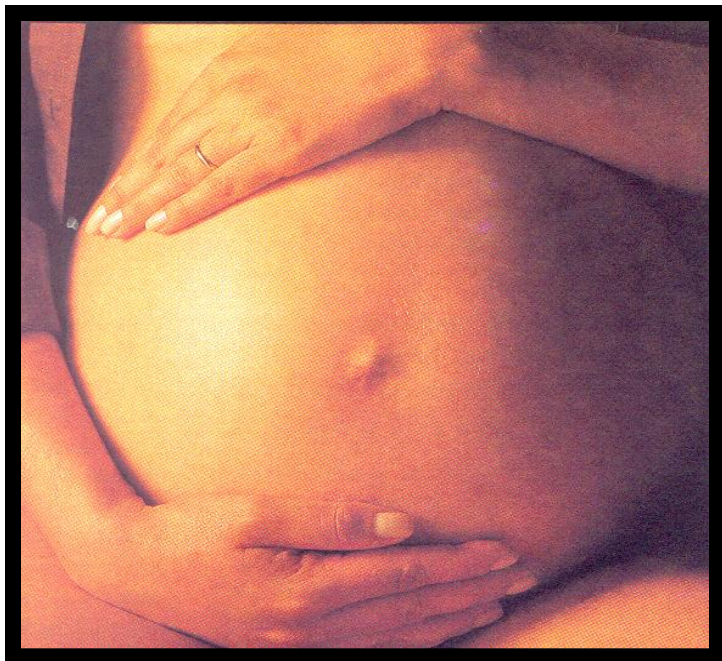
French et al., 2016

– África e Índia: **0,5%** (TARV) e 1,8% (AZT monoterapia)

PROMISE Trial, 2016

– América Latina e Caribe: **0,91%** - 99% cobertura TARV

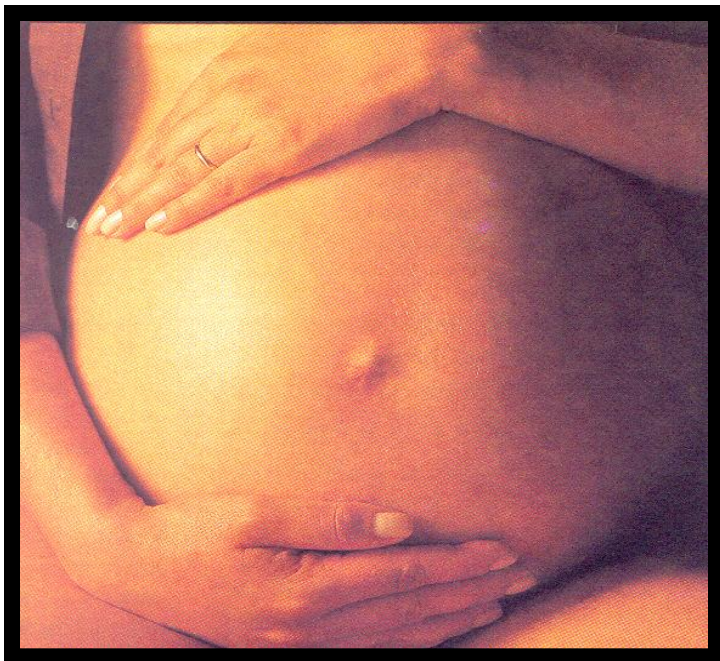
Read et al., 2007



Orientação para “assistência reprodutiva” na mulher HIV

Orientação para “assistência reprodutiva” na mulher HIV

- Tratar a mulher portadora do HIV como portadora de uma doença crônica de base em mulheres em idade reprodutiva, ou seja, **compensar a doença de base para programar a gestação**



E a concepção em mulheres HIV?

- A gestação não interfere na evolução da infecção pelo HIV e nem o HIV piora os resultados gestacionais, de maneira significativa

Orientação para “assistência reprodutiva” na mulher HIV

- Melhorar estado imunológico – controle da carga viral
- Ajustar o esquema da TARV se necessário
- Checar perfil sorológico para outras infecções; imunizar para o que for possível
- Tratar ou compensar comorbidades



HIV e gestação

- **Um dos principais objetivos no cuidado da gestante infectada pelo HIV é a prevenção da transmissão vertical do HIV**
- **Também controle adequado da doença materna...**

Rastreamento HIV na gestação teste rápido



- 1ª consulta pré-natal
- Repetição no terceiro trimestre
- Repetição na admissão para parto – teste rápido
- Reavaliação de gradiente de risco para maior frequência de repetição
- Testagem do parceiro

Momentos TV do HIV-1

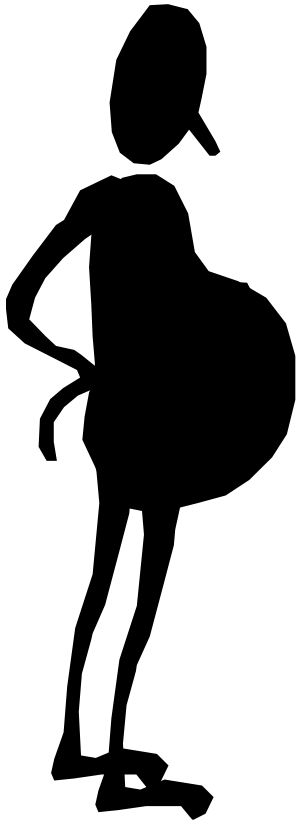


Amamentação: 11-14%



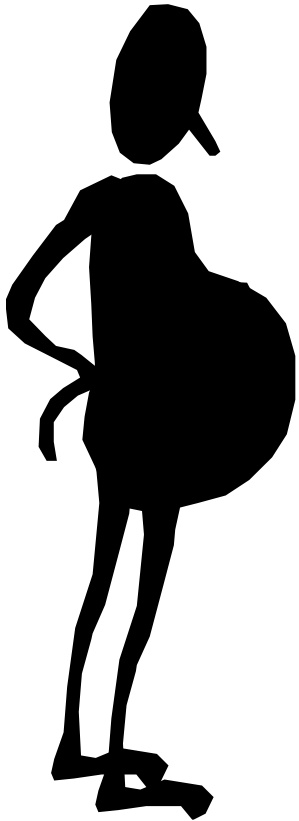
Cohan, 2003

Fatores que interferem na TV do HIV



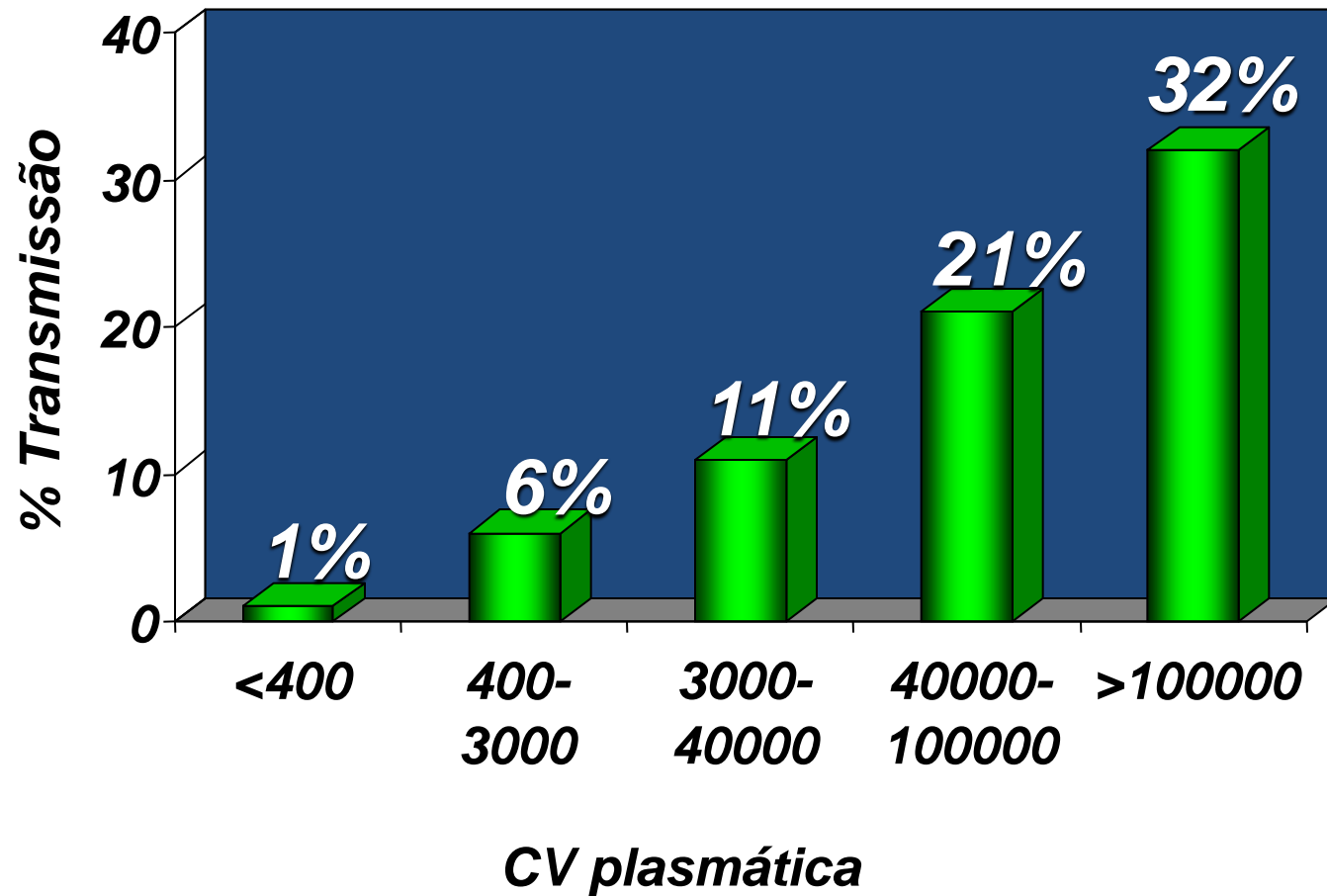
- Carga viral
- Terapia antirretroviral
- Via de parto
- Fatores obstétricos (BR, etc)
- Idade gestacional no parto
- Infecções concomitantes
- Aleitamento

Fatores que interferem na TV do HIV



- **Carga viral**
- Terapia antirretroviral
- Via de parto
- Fatores obstétricos (BR, etc)
- Idade gestacional no parto
- Infecções concomitantes
- Aleitamento

TV DE ACORDO COM A CARGA VIRAL MATERNA



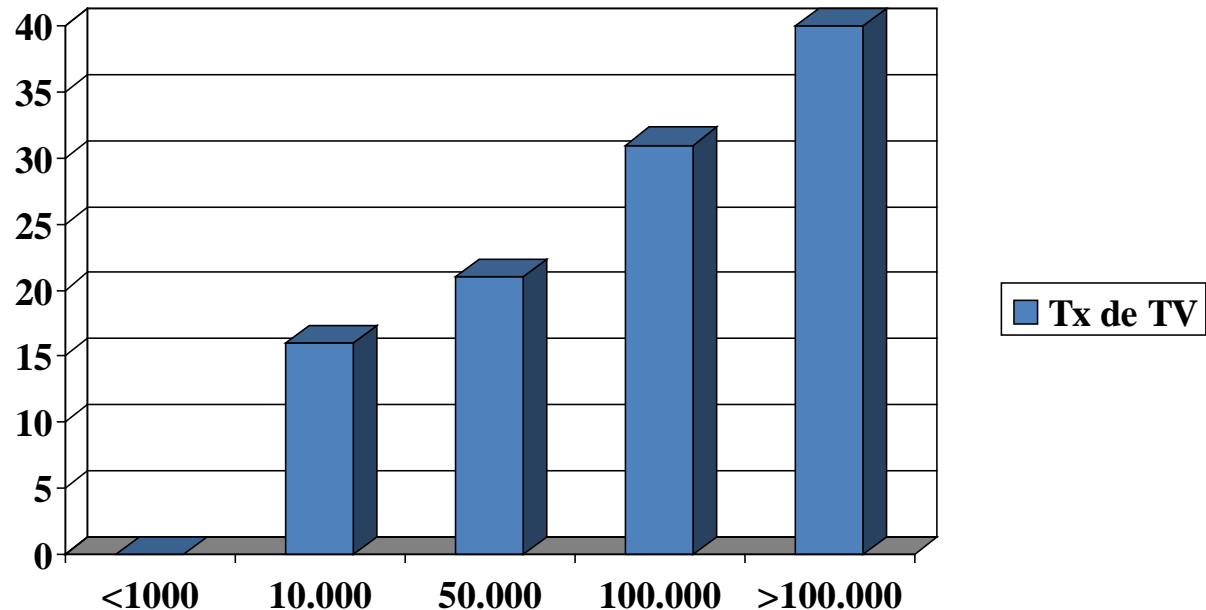
*Women & Infants Transmission Study, 1990-1999
Cooper et al., 2002*

Valor Preditivo da Carga Viral Materna na TV do HIV

Despina, G. and cols. JAIDHR, 1998

Meta-análise de 9 coortes

1115 pares mãe-filho



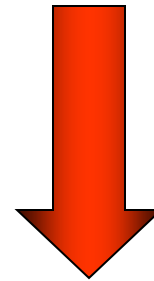
Transmissão vertical e carga viral

- O risco da TV está diretamente proporcional à carga viral
- população do Reino Unido/Irlanda (12.486 mulheres):

CV < 50 cópias	0,09%
CV 50-399 cópias	1%
CV 400-999 cópias	2,6%
- Quanto mais precoce o início da TARV maior a redução
- Sem diferença com relação à via de parto em mulheres com CV indetectável

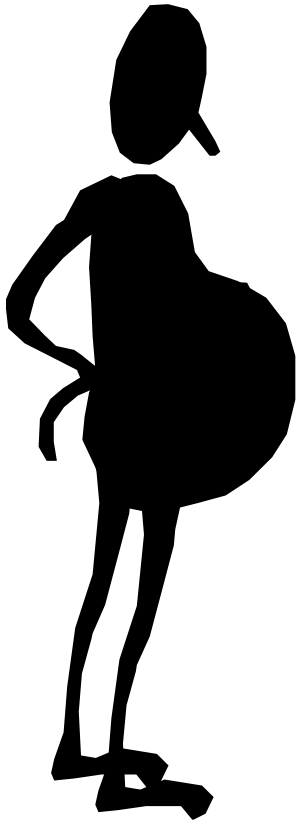
HIV e gestação

- Um dos principais objetivos no cuidado da gestante infectada pelo HIV é a prevenção da transmissão vertical do HIV
- Também controle adequado da doença materna...



Carga viral indetectável

Fatores que interferem na TV do HIV



- Carga viral
- **Terapia antirretroviral**
- Via de parto
- Fatores obstétricos (BR, etc)
- Idade gestacional no parto
- Infecções concomitantes
- Aleitamento

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

GESTAÇÃO E TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

- Redução da mortalidade

Liotta et al., 2013

- Redução da progressão para aids

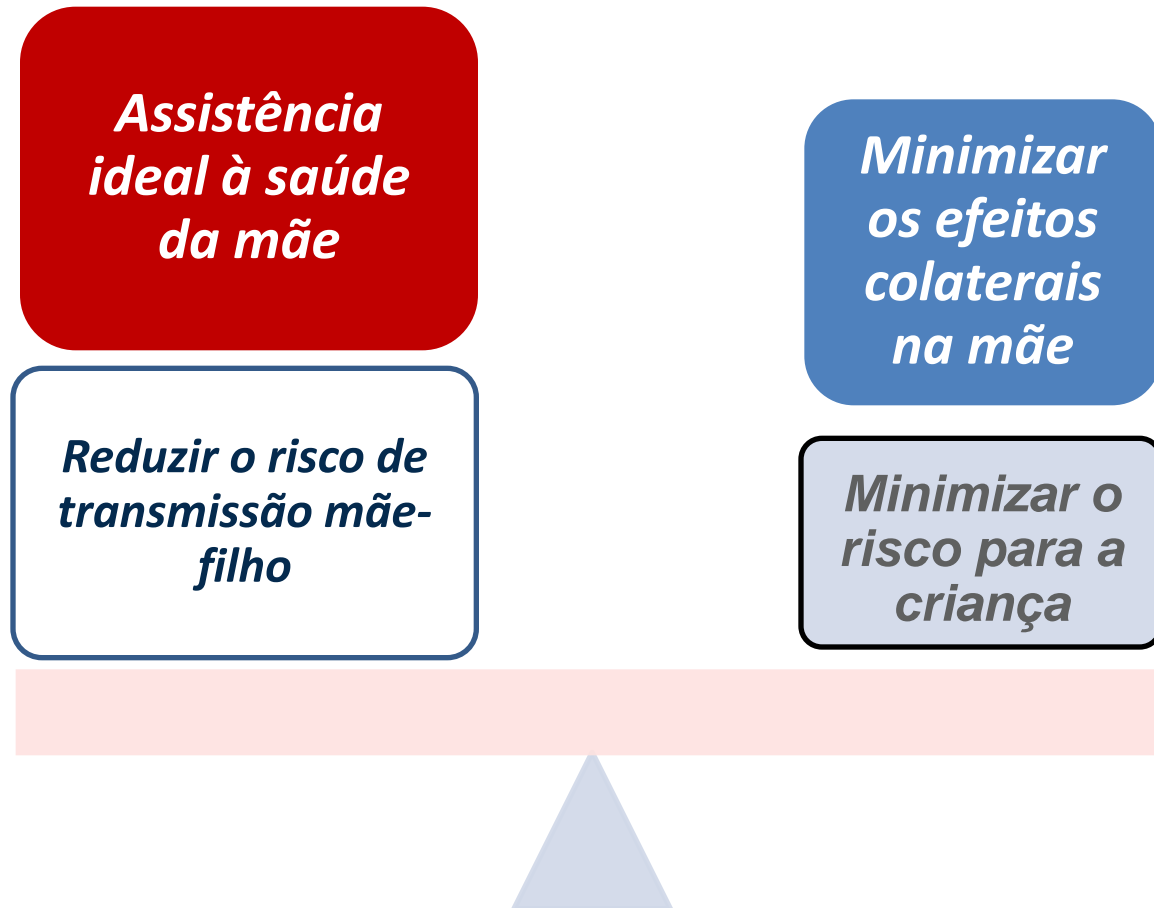
Calvert et al., 2015

- Alterações hormonais
- Alterações fisiológicas
- Alterações farmacocinéticas
- Alteração suscetibilidade à toxicidade

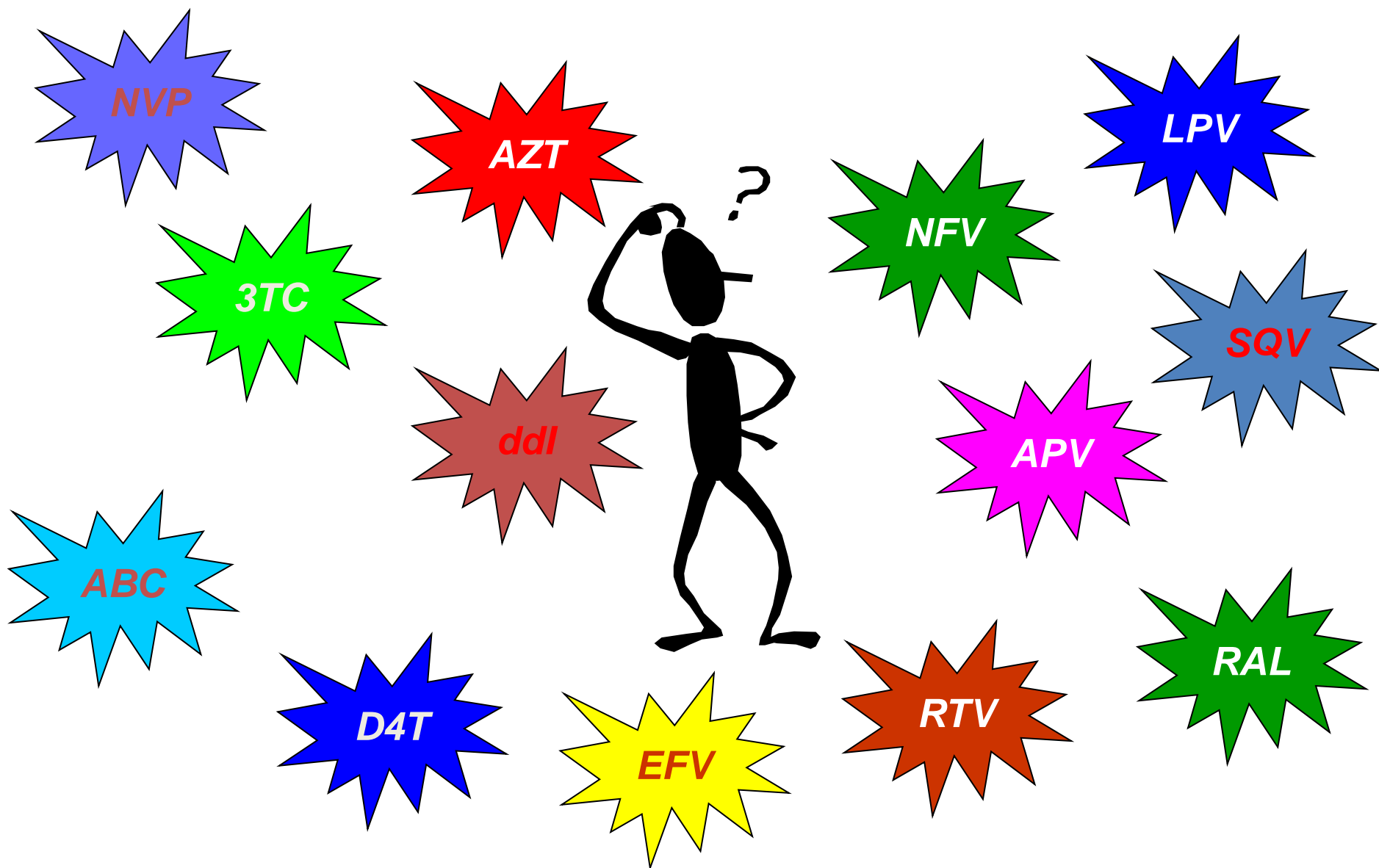
Gilbert et al., 2015

Colbers et al., 2013

Metas do tratamento ARV na gravidez



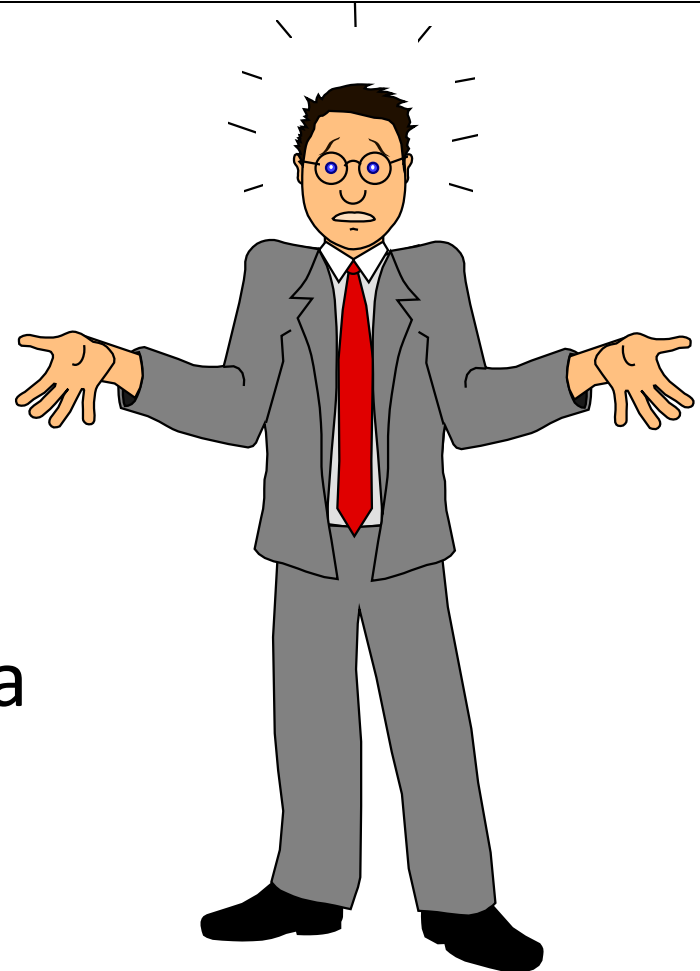
Esquema ideal de TARV na gestação?



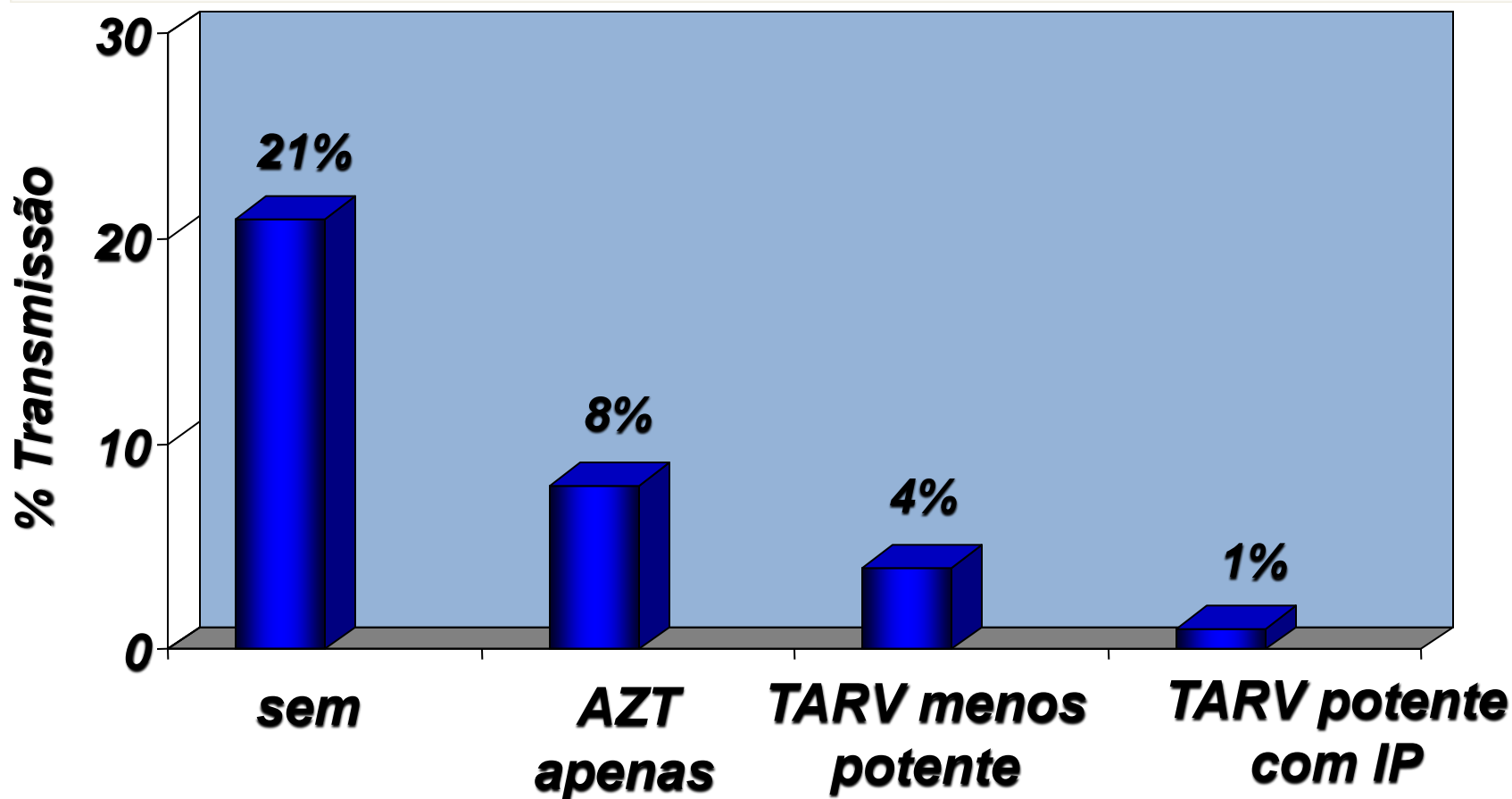
Expectativa de medicamento para terapia antirretroviral

PERFEITOVIR

- Eficácia máxima
- Boa tolerabilidade
- Baixa toxicidade
- Alta barreira genética
- Permitir boa adesão
- Manter qualidade de vida
- Baixo custo



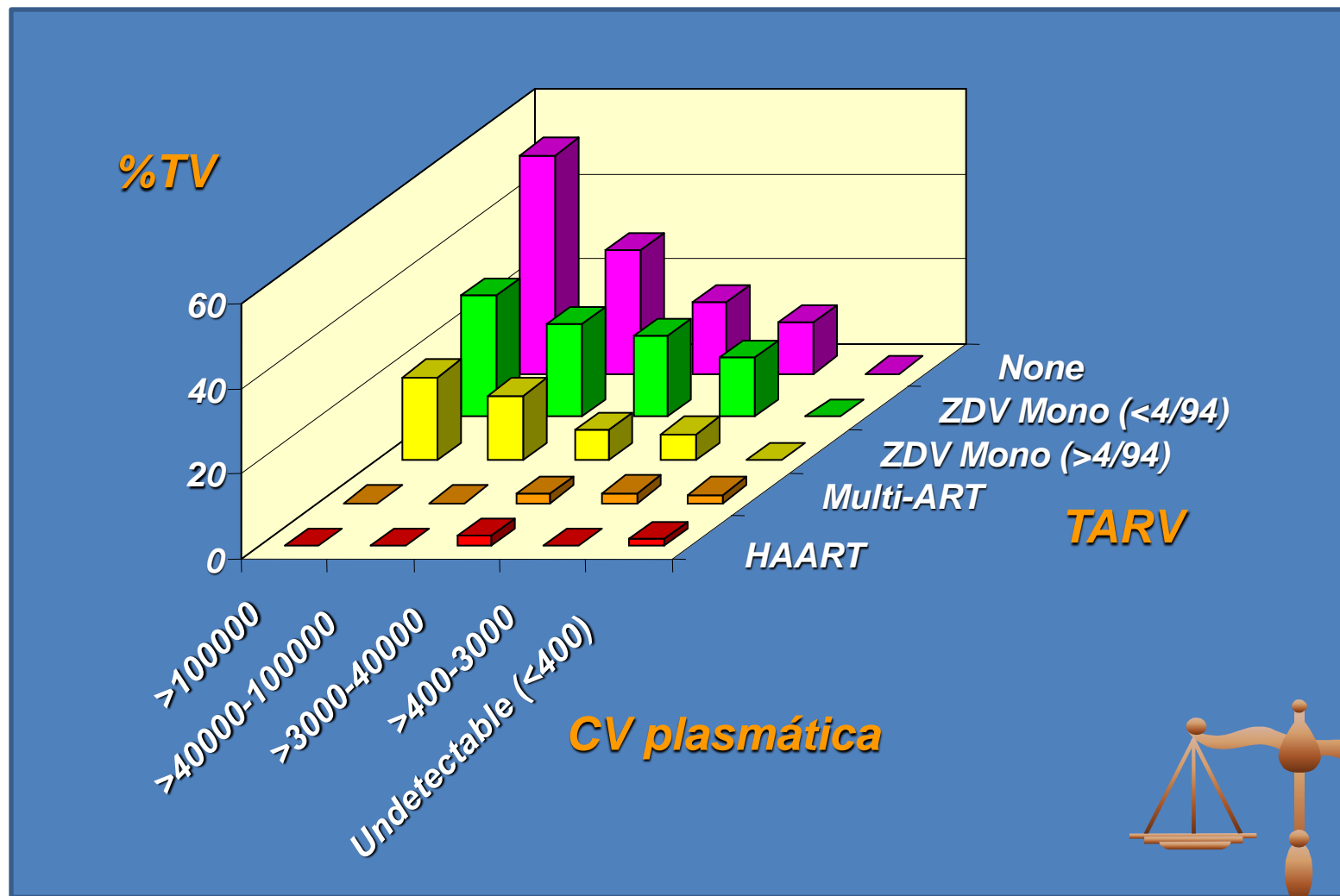
Transmissão Vertical de acordo com a Terapia Antirretroviral



Women & Infants Transmission Study, 1990-1999
Cooper E et al. JAIDS 2002;29:484-94

TV de acordo com CV materna e TARV

Cooper E et al. JAIDS 2004;29:484-94



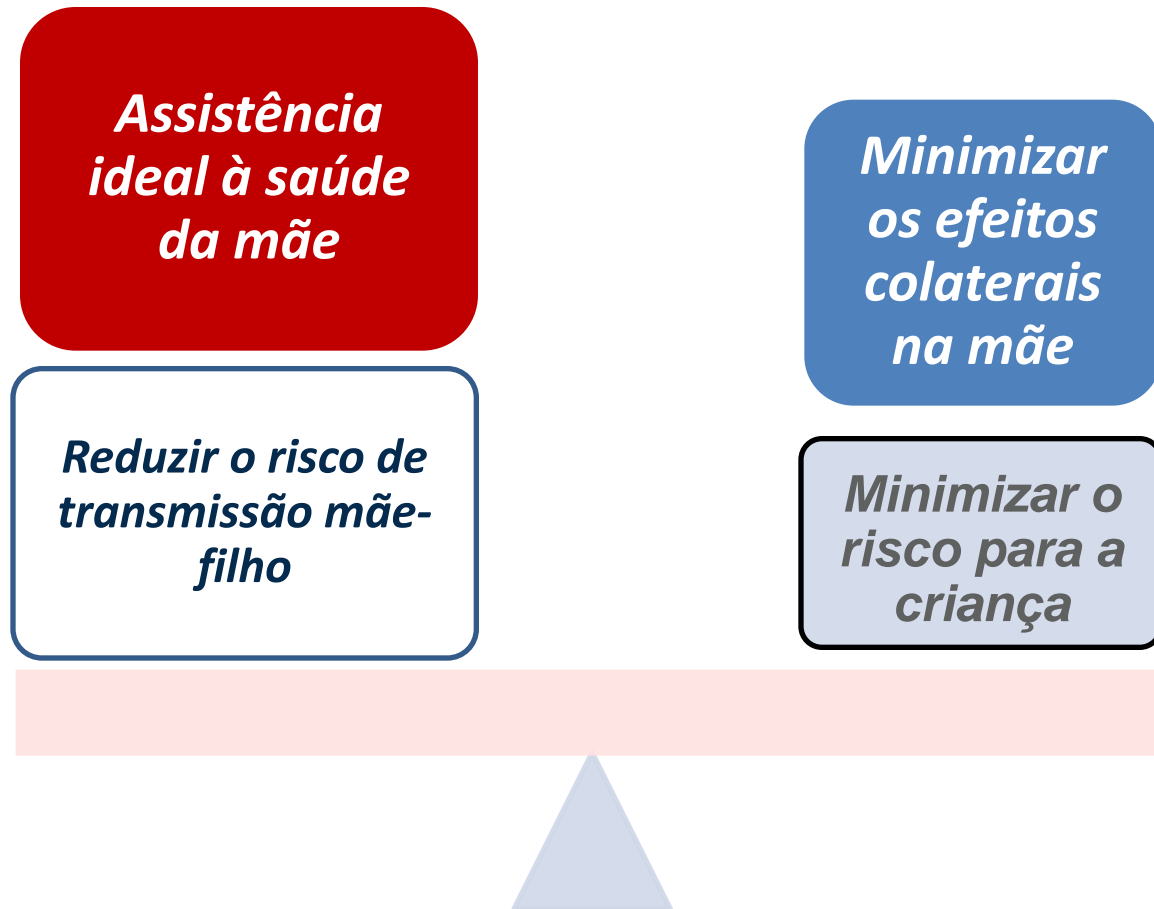
TV em países desenvolvidos

Transmissão vertical

• 1993 – WITS	24,5%
• 1994 – PACTG 076	7,6%
• 1997 – PACTG 185	5%
• 1999 – WITS	3.3%
• 2001 – PACTG 143	2%
• 2002 – PACTG 316	1.5%
• 2003 – WITS	1.2%
• 2006 – UK	0,8%



Metas do tratamento ARV na gravidez



TOXICIDADE DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

- Segurança mãe e RN

Senise et al., 2011

Newell et al., 2013

Li et al., 2016

Delicio, Milanez et al., 2018

- Drogas antirretrovirais no mecônio

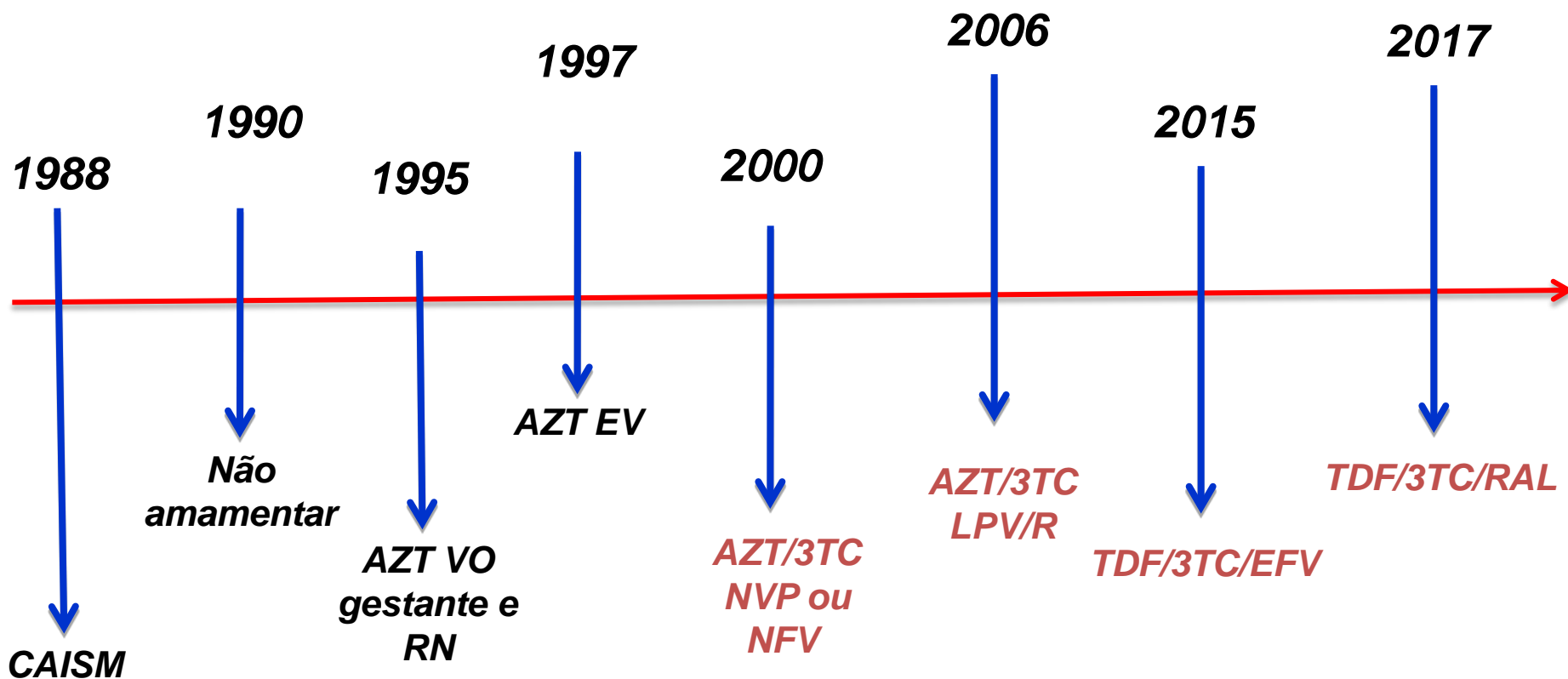
Himes et al., 2015

EFEITOS ADVERSOS MATERNOS

• Alteração hematológica	<i>PROMISE Trial, 2016</i>
• Alteração hepática	<i>Huntington et al., 2015</i>
• Alergia	<i>Cohan et al., 2013</i>
• Hiperbilirrubinemia	<i>Lê et al., 2015</i>
• Dislipidemia	<i>Guaraldi et al., 2014</i>
• Diabetes	<i>Moore et al., 2016</i>
• Pré-eclâmpsia	<i>Powis et al., 2013</i>
• Toxicidade mitocondrial	<i>Morén et al., 2015</i>
• Resistência viral	<i>Hoffmann et al., 2016</i>

Quais esquemas já foram utilizados
e por que foram mudados??

EVOLUÇÃO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM GESTANTES NO BRASIL E NO CAISM



INIBIDOR TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO - AZT

- | | |
|--|--------------------------------|
| • PACTG 076 (AZT VO PN, IV TP, VO RN) | <i>Connor et al., 1994</i> |
| • Citopenias | <i>Iuliano et al., 2015</i> |
| • Anemia | <i>Volberding et al., 1994</i> |
| ✓ 12 semanas | <i>Odhiambo et al., 2016</i> |
| ✓ Doença avançada/CD4 baixo | <i>Nadlal et al., 2014</i> |
| ✓ Mortalidade materna | <i>WHO, 2011</i> |
| • Deficiências ferro, ácido fólico, hemodiluição | |
| • África Subsaariana: 69,9% | <i>Benn et al., 2013</i> |

INIBIDOR TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGO DE NUCLEOTÍDEO - TENOFOVIR

- 2013 (OMS) e 2015 (Brasil)
- Posologia monodose – adesão
- Alta passagem transplacentária
- Alteração renal e óssea em adultos
- Segura em gestantes

UNAIDS, 2013

Brasil, 2015

Best et al., 2015

Casado, 2016

Wang et al., 2013

INIBIDOR TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO - NEVIRAPINA

- Início TARV tripla 2000

- Hepatotoxicidade

Hitti et al., 2004

Ford et al., 2013

- Alergia

Marazzi et al., 2006

Cohan et al., 2013

- CD4 > 250 células/mm³

Kondo et al., 2007

Mia, 2012

- Hepatites B e C

João et al., 2006

Andreotti et al., 2014

INIBIDOR TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO - EFAVIRENZ

- 2000 – malformação tubo neural
- 2013 (OMS) e 2015 (Brasil)
- Posologia monodose – adesão
- Efeitos neuropsiquiátricos
- Risco de suicídio

UNAIDS, 2013

Brasil, 2015

Kenedi et al., 2011

Mollan et al., 2014

INIBIDORES DA PROTEASE

- Terapia tripla 2000
- Baixa passagem placentária *Andany, 2013*
- NFV: < potência *Villani et al., 2006*
- LPV/R: > redução CV *Murphy et al., 2001*
> dislipidemia *Florida et al., 2014*
- ATV/R: < experiência Brasil *Johnson et al., 2014*
- Citocinas inflamatórias e sensibilidade insulina *Lagathu et al., 2005*
- Dislipidemia, diabetes, síndrome metabólica, lipodistrofia, pré-eclâmpsia e risco cardiovascular
El Beitune et al., 2006
Guaraldi et al., 2014
Guira et al., 2016

INIBIDOR DA INTEGRASE - RALTEGRAVIR

- Potência - rápida supressão CV

Watts et al., 2014

- Eficácia Inib Integrase x EFV - *STARTMRK*

- ✓ > controle viral e CD4

- ✓ < efeitos adversos e interrupção

Rockstroh et al., 2013

- Segurança na gestação

Maliakkal et al., 2016

- Antes 2017: uso em apresentadoras tardias

Rahangdale et al., 2016

- Hoje: primeira linha para início

PCDT TV. Brasil, 2017

PCDT Adultos. Brasil, 2017

Table 7. Antiretroviral Drug Use in Pregnant HIV-Infected Women: Pharmacokinetic and Toxicity Data in Human Pregnancy and Recommendations for Use in Pregnancy^a (page 15 of 16)

Generic Name (Abbreviation) <i>Trade Name</i>	Formulation	Dosing Recommendations	Use in Pregnancy
Raltegravir (RAL) <i>Isentress</i>	<u>Film-Coated Tablets:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 400 mg <u>Chewable Tablets:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg • 100 mg 	<u>Standard Adult Dose:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 400 mg twice daily without regard to food <u>With Rifampin:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 800 mg twice daily without regard to food <u>PK in Pregnancy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Decreased levels in third trimester not of sufficient magnitude to warrant change in dosing. <u>Dosing in Pregnancy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • No change in dose indicated. 	<p>High placental transfer to fetus.^b</p> <p>Insufficient data to assess for teratogenicity in humans. Increased skeletal variants in rats, no increase in defects in rabbits.</p> <p>Case report of markedly elevated liver transaminases with use in late pregnancy. Severe, potentially life-threatening and fatal skin and hypersensitivity reactions have been reported in non-pregnant adults.</p> <p>Chewable tablets contain phenylalanine.</p>

(J Acquir Immune Defic Syndr 2016;72:153–161)

Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy

Annabelle Maliakkal, PharmD,† Alice Tseng, PharmD, FCSHP, AAHIVP,||¶
and Sharon L. Walmsley, MSc, MD, FRCPC‡§*

- Raltegravir recentemente recomendado como primeira opção de tratamento na gestação
- Revisão de artigos entre 2001 e 2015; análise de 278 pares mães-crianças
- Dose padrão parece ser suficiente na gestação
- Rápida queda da CV
- Boa tolerância materna
- Sem efeitos adversos neonatais

U.S. Department of Health and Human Services Contact Us | En Español

AIDSinfo OFFERING INFORMATION ON HIV/AIDS
TREATMENT, PREVENTION, AND RESEARCH

[Home](#) [Guidelines](#) [Understanding HIV/AIDS](#) [Drugs](#) [Clinical Trials](#) [Apps](#)

Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States

October 19, 2017

Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs during Pregnancy and Table 6 : What to Start: Initial Combination Regimens for Antiretroviral Naive-Pregnant Women

- This section was updated to include new data and publications where relevant.
- After review of available study findings, the Panel continues to recommend tenofovir as a component of first line therapy and zidovudine as a second-line agent for use in antiretroviral-naive pregnant women living with HIV in the United States.
- Based on limited but increasing experience with use in pregnancy, dolutegravir is now classified as an Alternative agent for antiretroviral-naive pregnant women.
- The Panel has changed its classification of elvitegravir/cobicistat to Not Recommended for Initial Use in Pregnancy based on data showing inadequate levels of both drugs during the 2nd and 3rd trimester as well as viral breakthroughs.
- When a pregnant woman presents on elvitegravir/cobicistat regimens, providers should consider switching to a more effective regimen. If elvitegravir/cobicistat regimens are continued, viral load should be monitored frequently and therapeutic drug monitoring may be useful.
- Maraviroc and enfuvirtide are not recommended for use in antiretroviral-naive pregnant women, in accordance with guidelines for non-pregnant adults and due to lack of pharmacokinetic and safety data in pregnancy.



- Tenofovir preferencial a zidovudina
- Opção do uso de dolutegravir, apesar de resultados escassos.....e pouca experiência
- Efavirenz, efavirenz, cobicistat não recomendados
- Maraviroc não recomendado em naive

OFFERING INFORMATION ON HIV/AIDS
TREATMENT, PREVENTION, AND RESEARCH

Search AIDSinfo



Home

Guidelines

Understanding HIV/AIDS

Drugs

Clinical Trials

Apps

Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States

Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs during Pregnancy: Overview (Last updated October 19, 2017; last reviewed October 19, 2017)

Panel's Recommendations

- Multiple factors must be considered when choosing an antiretroviral (ARV) drug regimen for a pregnant woman, including comorbidities, convenience, adverse effects, drug interactions, resistance testing results, pharmacokinetics (PK), and experience with use in pregnancy (AIII).
- In general, the same regimens as recommended for treatment of non-pregnant adults should be used in pregnant women if appropriate drug exposure is achieved in pregnancy, unless there are known adverse effects for women, fetuses, or infants that outweigh benefits (AII).
- In most cases, women who present for obstetric care on fully suppressive ARV regimens should continue their current regimens (AIII).
- PK changes in pregnancy may lead to lower plasma levels of drugs and necessitate increased dosages, more frequent dosing, or boosting (AII).

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

E os efeitos neonatais da TARV?

EFEITOS ADVERSOS NEONATAIS

- Alteração hematológica *Obumneme et al., 2016*
- Alteração hepática *Iveli et al., 2016*
- Prematuridade *Slyker et al., 2014*
- Baixo peso *Thorne et al., 2012*
- Malformação *Antiretroviral Pregnancy Registry, 2016*
- Toxicidade mitocondrial *Ross et al., 2012*
- Resistência viral *Antunes et al., 2015*

ALTERAÇÃO HEPÁTICA RN

- Esquemas complexos TARV

Smith et al., 2015

Iveli et al., 2016

- ATAZANAVIR: hiperbilirrubinemia

Mandelbrot et al., 2011

PREMATURIDADE E BAIXO PESO

- Doença materna/carga viral
- Idade, IMC, etnia, tabagismo, drogas de abuso
- Gestação múltipla, parto prematuro anterior, infecção intrauterina, vaginose bacteriana
- Reino Unido: 14% *Townsend et al., 2007*
- EUA: 12,3% *Vannappagari et al., 2016*
- América Latina: 19,8% e 14,2% *Kreitchmann et al., 2014*
- Brasil: 17,5% e 20,2% *Dos Reis et al., 2015*
- Brasil (EMIP): 12,3% *Passini et al., 2014*

PREMATURIDADE, BAIXO PESO E TARV

- TARV x monoterapia AZT *Li et al., 2016*
- TARV com TDF x AZT *PROMISE Trial, 2016*
- IP < produção de progesterona *Papp et al., 2015*
- TARV com IP *Powis et al., 2011*
Willians et al., 2016
- LPV/R: *booster* com ritonavir? *Sibiude et al., 2012*
- TARV antes da concepção *Bengston et al., 2016*

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

- EUA: 2,8% (ddI e NFV) *Antiretroviral Pregnancy Registry, 2016*
- EUA: 3,8% - 8,3% (2002-2010) *Willians et al., 2015*
- França: 4,4% (AZT, ddI, IDV, EFV) *Sibiude et al., 2014*
- América Latina: 5,75% *João et al., 2010*
- EFV: Malformações tubo neural *Fundaró et al., 2002*
- Revisão sistemática e metanálise: 1,63%
- Tubo neural: 0,05%
- Sem relação com EFV *Ford et al., 2014*

Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis

Nathan Ford^a, Lynne Mofenson^b, Zara Shubber^c, Alexandra Calmy^{d,e},
Isabelle Andrieux-Meyer^e, Marco Vitoria^a, Nathan Shaffer^a and
Françoise Renaud^a

- Mais de 2000 partos em mulheres em uso de efavirenz
- Nenhuma associação com malformações na exposição de primeiro trimestre

AIDS 2014, 28 (Suppl 2):S123–S131

Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001–2011

M Floridia,^a P Mastrolacovo,^b E Tamburrini,^c C Tibaldi,^d T Todros,^d A Crepaldi,^e M Sansone,^f M Ficon,^g G Liuzzi,^h B Guerra,ⁱ A Vimercati,^j F Vichi,^k I Vicini,^l C Pinnetti,^h AM Marconi,^m M Ravizza,^m on behalf of The Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy[†]

^a Department of Therapeutic Research and Medicine Evaluation, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy ^b Alessandro Lini International Center on Birth Defects and Perinatology, Rome, Italy ^c Department of Infectious Diseases, Catholic University, Rome, Italy ^d Department of Obstetrics and Neonatology, Città della Salute e della Scienza Hospital, University of Turin, Turin, Italy ^e Department of Obstetrics and Gynaecology, Luigi Sacco Hospital, University of Milan, Milan, Italy ^f Department of Obstetrics and Gynaecology, University Federico II of Naples, Naples, Italy ^g Department of Paediatrics, University of Padova, Padua, Italy ^h DMI Lazzaro Spallanzani, Rome, Italy ⁱ University of Bologna and St Onofrio Malpighi General Hospital, Bologna, Italy ^j Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Bari and Policlinic Hospital, Bari, Italy ^k S. Maria Annunziata Hospital, Florence, Italy ^l Department of Obstetrics and Gynaecology, City Hospital, Pavia, Italy ^m Department of Obstetrics and Gynaecology, DIMSD San Paolo Hospital Medical School, University of Milano, Milan, Italy
Correspondence: Dr M Floridia, Department of Therapeutic Research and Medicine Evaluation, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy. Email: marco.floridia@iss.it

Accepted 29 January 2013. Published Online 31 May 2013.

Sem associação entre determinado ARV e malformações MF em ocorrência similar à população geral



Dados de um serviço de PN
especializado em HIV

Características das gestantes HIV+



Características	n	Mediana ou %
Idade (anos)	793	28 (13-46)
Paridade	793	1 (0-9)
Escolaridade < 8 anos	468	60,9
Raça branca	485	61,2
Diagnóstico do HIV antes da gestação	489	62,5
Uso de TARV ao engravidar	217	27,6
Uso de Efavirenz ao engravidar	81	10,2
Transmissão heterossexual	380	93,1
Mediana do primeiro CD4 (cel/ml)	734	444 (3-1915)
Mediana do tempo uso de TARV	410	152,5 (4-292)
Carga viral < 50 (cópias/ml) após uso TARV	432	58,9
Infecções na gestação	667	84,8
Complicações obstétricas	417	52,7
Adesão TARV durante pré-natal	649	84,3
Bolsa rota espontânea	121	15,7
Trabalho de parto	188	42,1
AZT endovenoso	735	94,8
Esquemas antirretrovirais na gestação		
Nenhum	15	1,9
Monoterapia com AZT	23	2,9
ITRN + ITRN	11	1,4
ITRN + ITRN + NVP	138	17,4
ITRN + ITRN + NFV	134	16,9
ITRN + ITRN + LPV/R	426	53,7
Esquemas com outros IP	34	4,3
ITRN + ITRN + EFV	4	0,5
Esquemas com IP + RAL	3	0,4
ITRN + ITRN + ITRNN + IP	5	0,6
TOTAL	793	100

EFEITOS ADVERSOS MATERNOS

- Anemia 56%
- Plaquetopenia 14,1%
- Alteração hepática 54,5%
- Hiperbilirrubinemia 11,6%
- Alergia 2,7%
- Dislipidemia 82%
- Aumento glicemia de jejum 19,2%



***efeitos adversos frequentes, porém com baixa gravidade!!**

Malformações fetais em 406 mulheres em uso de TARV- CAISM- 2000-2007

Droga	Malformação
NVP	<i>4 Macrocrânias 1 Anomalia de JUP 1 Hipospádia</i>
NFV	<i>3 Macrocrânias 1 Hidrocefalia 2 Dilatações pielo-caliciais 1 Cardiopatia congênita</i>
NVP – NFV	<i>1 Cranioestenose 1 Macrocrânia 1 Hidrocefalia 1 Atresia esofágica</i>
AZT monoterapia	<i>2 Macrocrânias</i>
IDV	<i>1 Macrocrânia</i>

Nenhuma associada a efavirenz, mesmo nas que mantiveram seu uso no 1º. Trimestre...



Quais são as recomendações nacionais de TARV em gestantes??



U.S. Department of Health & Human Services

www.hhs.gov



Agency for Healthcare Research and Quality

Advancing Excellence in Health Care

www.ahrq.gov



National Guideline
Clearinghouse

Guideline Summary NGC-9280

Guideline Title

Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States.

European AIDS Clinical Society

Guidelines

Clinical Management and Treatment
of HIV-infected Adults in Europe

2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE

PROTOCOLO CLÍNICO
E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS PARA
PREVENÇÃO DA
TRANSMISSÃO VERTICAL
DE HIV, SÍFILIS E
HEPATITES VIRAIS

Brasília - DF
2017





Tratamento Antirretroviral na gestação

Toda gestante infectada pelo HIV deve receber terapia antirretroviral potente, independente da sua situação imunológica ou virológica.

Terapia antirretroviral na gestação

PCDT 2017



- **Tratamento ARV INICIADO NA GESTAÇÃO**
- **Sem suspensão após o parto**

HAART

Terapia antirretroviral na gestação

PCDT 2017

terapia inicial para NAIVE

Tenofovir
Lamivudina
Raltegravir*

***Trocar para dolutegravir após o parto!!**

E qual o papel do AZT venoso no parto???

Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 9, 2013

MAJOR ARTICLE

HIV/AIDS

Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the Combination Antiretroviral Therapy Era?

Nelly Briand,^{1,2} Josiane Warszawski,^{1,2,3} Laurent Mandelbrot,^{1,4,5} Catherine Dollfus,⁶ Emmanuelle Pannier,⁷ Ludovic Cravello,⁸ Rose Nguyen,⁹ Isabelle Matheron,¹⁰ Norbert Winer,¹¹ Roland Tubiana,^{12,13} Christine Rouzioux,^{14,15} Albert Faye,^{4,16} and Stéphane Blanche,^{14,17} the ANRS-EPF C01-C011 Study Group^a

AZT IV no parto de mulheres HIV

- Janeiro de 1997 a dezembro de 2010
- AZT IV em 95,2% de 11.538 partos
- 554 partos vaginais sem AZT
- Em mulheres com CV>1000:

TV 7,5% sem AZT IV X 2,9% com AZT IV

- Em mulheres com CV <1000 a TV foi igual:

0% sem AZT IV X 0,6% com AZT IV

- Em mulheres com CV baixa e na ausência de fatores de risco, AZT IV parece não ser necessário

Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 9, 2013

MAJOR ARTICLE

HIV/AIDS

Uso de AZT na internação para parto apenas para CV detectável ou desconhecida

PCDT 2017

- **TRABALHO DE PARTO**

**2 mg/kg IV na 1ª hora e 1 mg/kg/h até clampear o cordão
desnecessário para CV indetectável com TARV potente**

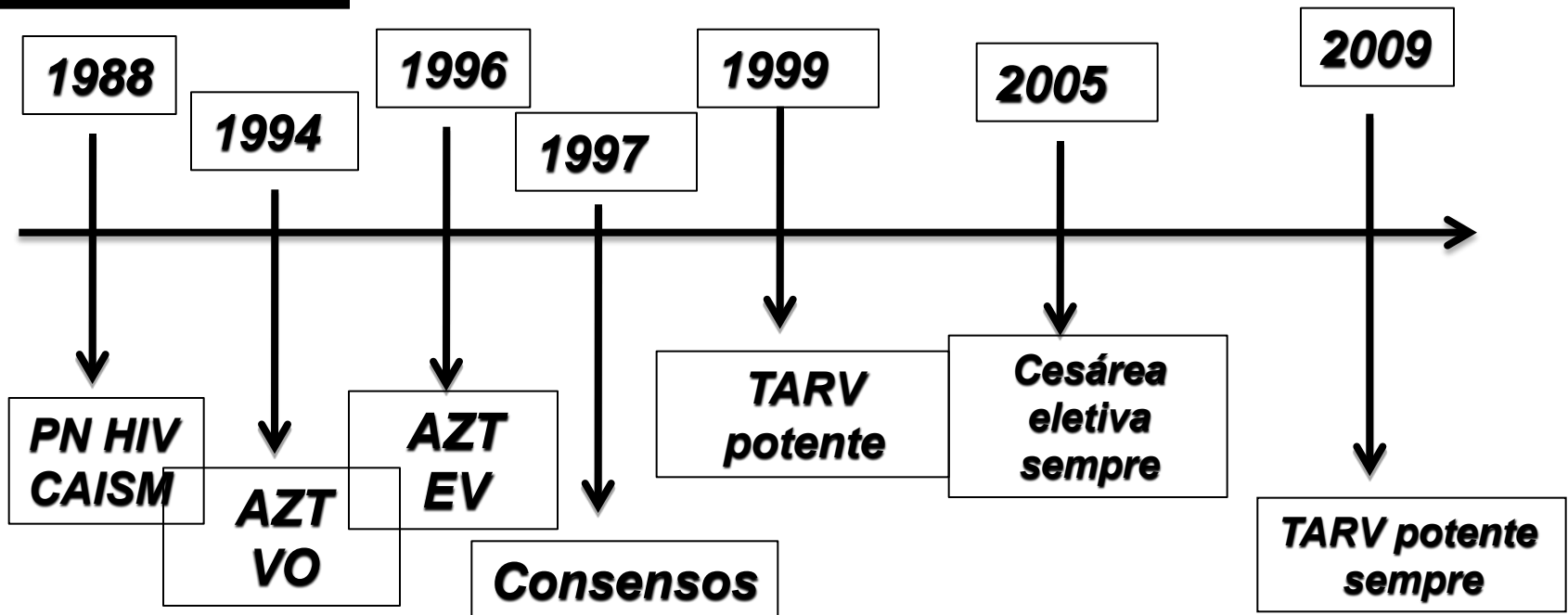
Iniciar a infusão do AZT 3 horas antes de cesárea eletiva



**O que fazer com
uma gestante HIV+.....**

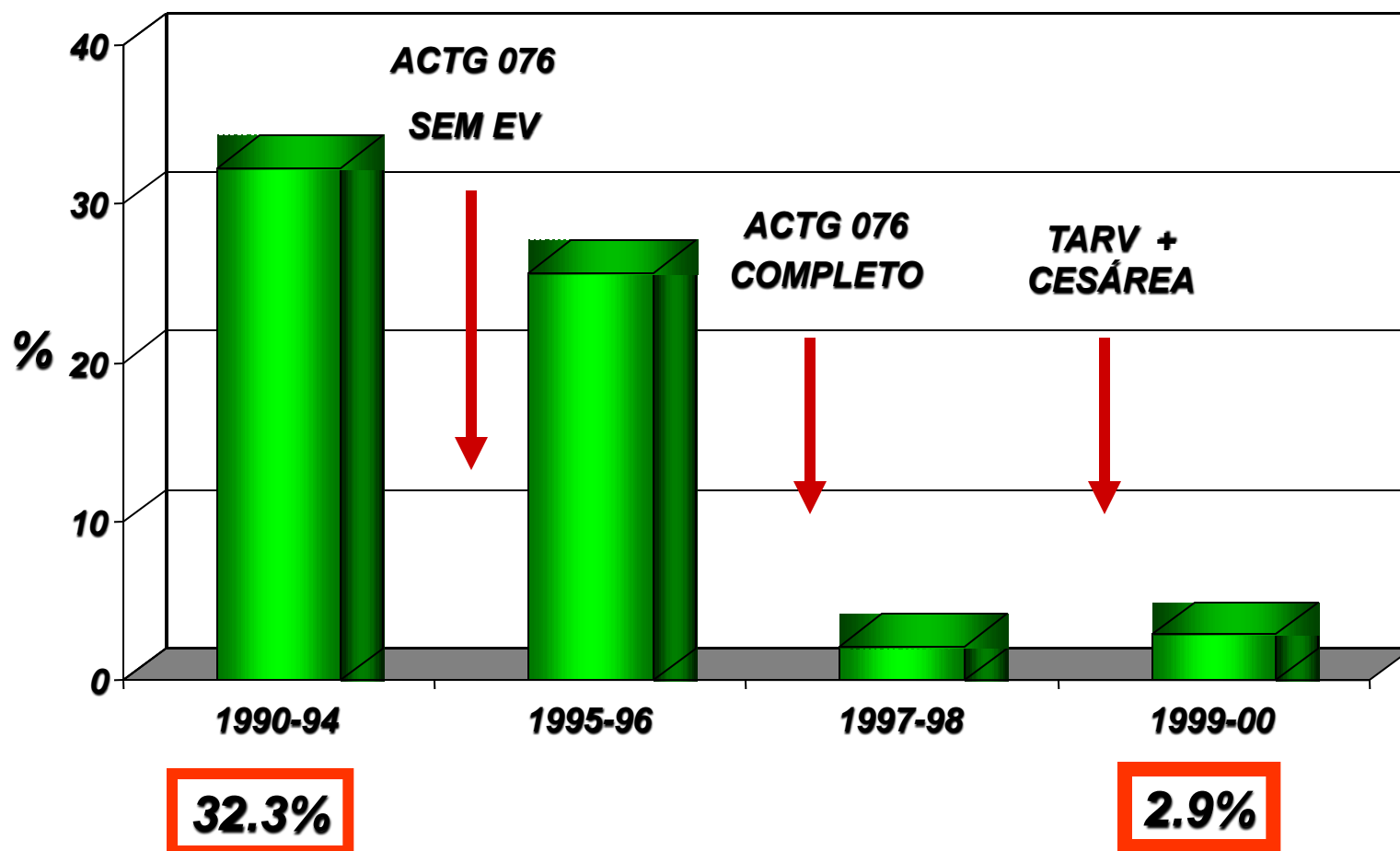


CAISM/UNICAMP



TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV E INTERVENÇÕES IMPLEMENTADAS NO CAISM/UNICAMP

Amaral, Assis, Milanez et al., 2008

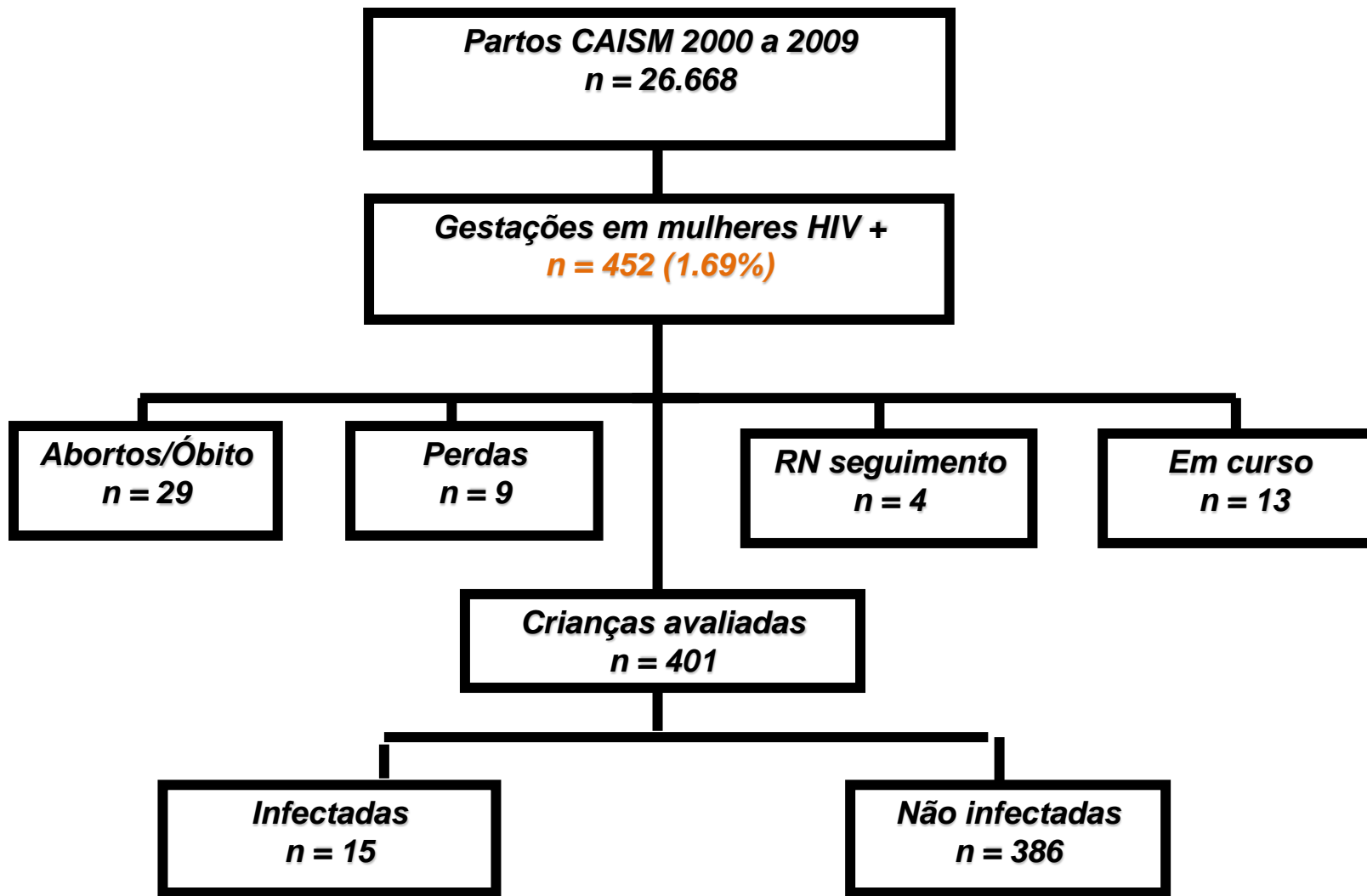




TV do HIV segundo cada intervenção

CAISM/UNICAMP / 1990-2000

Intervenção	Transmissão				razão de risco (IC 95%)
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Terapia ARV					
ACTG completo	4	6,6	57	93,4	referência
ACTG incompleto	3	9,4	29	90,6	1,45 (0,35 a 6,10)
Sem terapia	15	34,1	29	65,9	5,29 (1,88 a 14,84)
Múltipla	0	0,0	44	100,0	não calculado



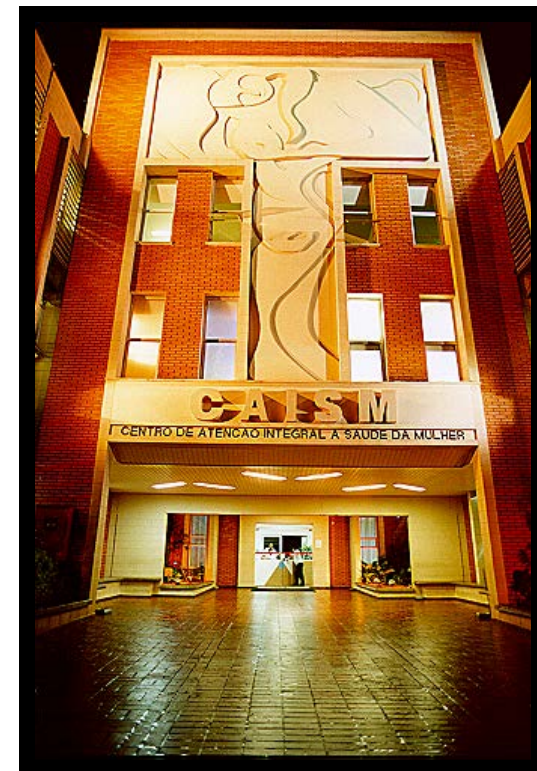
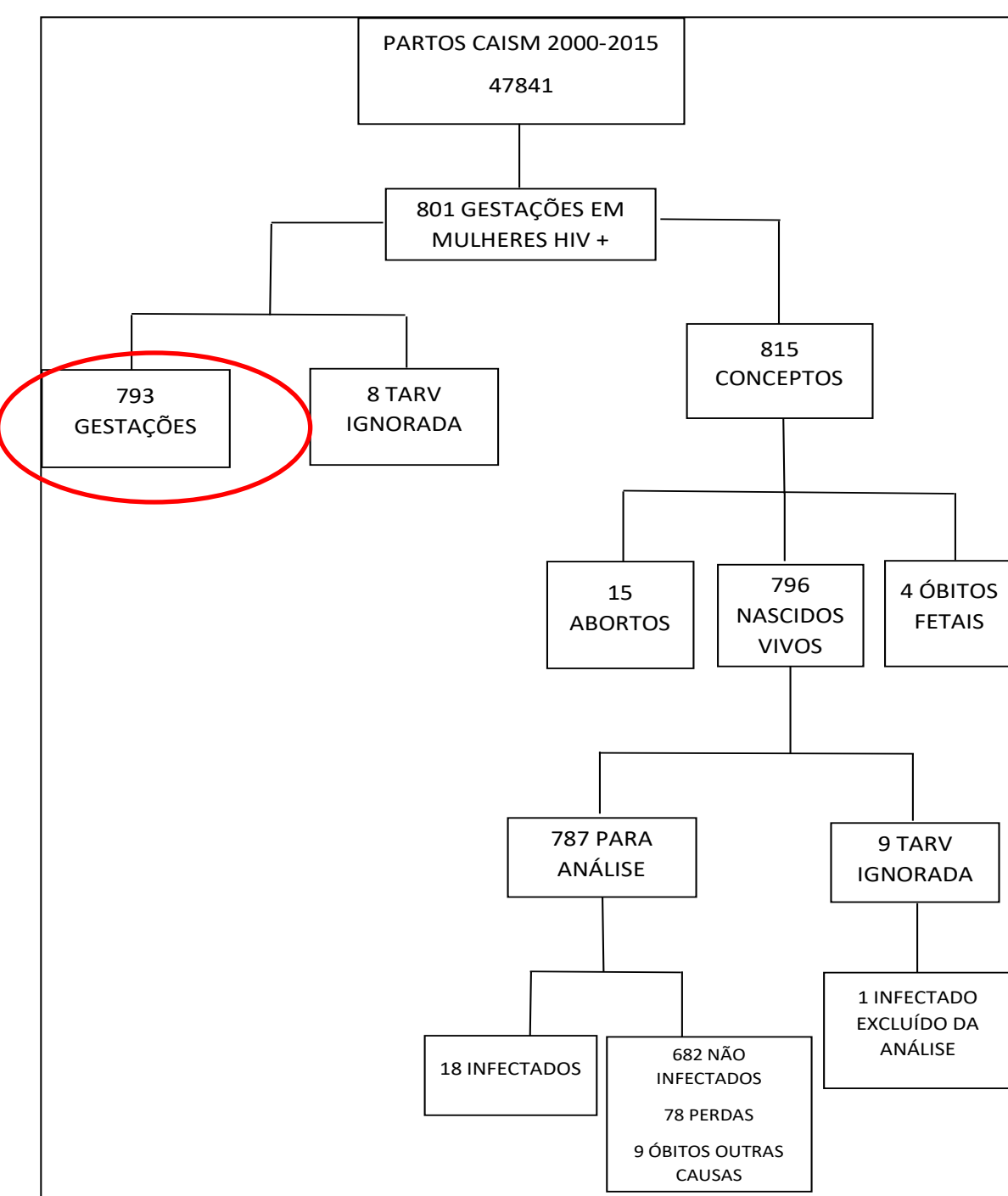
TV 3.6%

Casos de TV entre 2000 e 2009. CAISM/UNICAMP

Caso	CD4 Inicial	CV final	TARV	Adesão	AZT RN	TP	Peso RN	Patologia materna	Patologia RN	Óbito
01	<100	-	AZT	Não	Não	Não	3370	Não	PPC	Sim
02	-	-	AZT	Não	Sim	Sim	2530	Não	Toxo	Não
03	-	-	AZT	Não	Sim	Sim	3110	Não	Rubéola	Não
04	-	-	AZT	Não	Sim	Não	3230	Não	Não	Não
05	289	-	HAART	Não	Não	Não	2635	Não	Não	Não
06	11	47000	HAART	Não	Sim	Sim	1985	Candid, PPC	Toxo	Sim
07	315	420	AZT	Não	Sim	Sim	1320	S.J, Hep C	Não	Não
08	110	17000	HAART	Não	Sim	Não	3000	Neurotoxo, óbito	Toxo	Não
09	344	<50	HAART	Sim	Sim	Sim	3695	Não	Não	Sim
10	424	1410	HAART	Não	Sim	Não	1340	Não	Cand. oral	Não
11	233	-	AZT	Não	Não	Não	1705	Não	CMV	Não
12	-	-	Não	Não	Não	Sim	1425	Não	Não	Não
13	160	-	HAART	Não	Sim	Sim	2790	Não	Não	Não
14	135	38380	HAART	Não	Sim	Sim	2015	Não	Primeiro gemelar	Não
15	86	63	HAART	Sim	Sim	Sim	2100	Cand. oral	Neurotoxo, CMV, TB	Não

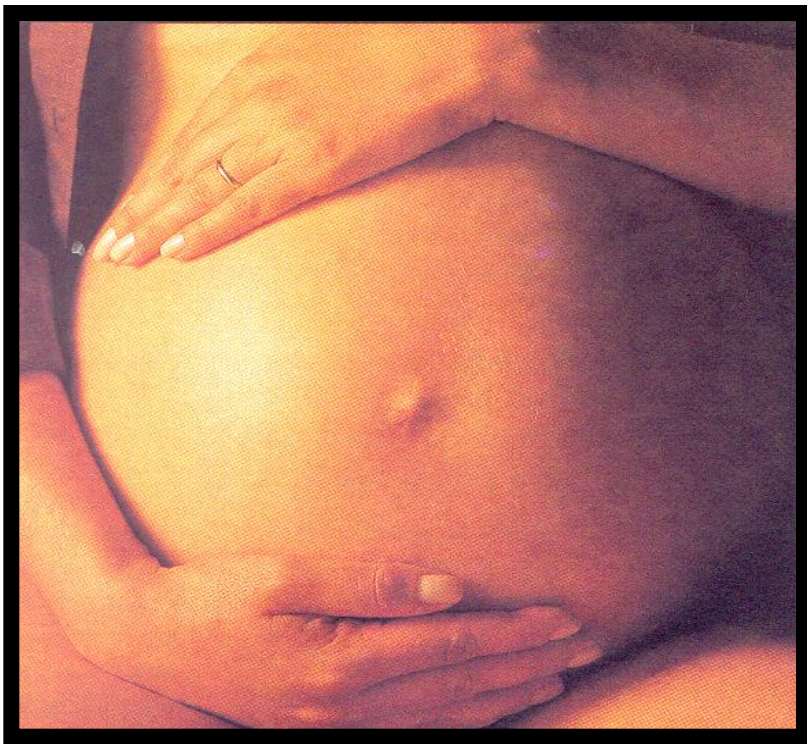
TV CAISM 2009-2013

- 188 pacientes
- 0% de TV
- Problemas com drogas de abuso e mulheres em situação de violência....



TV 2000-2015: 2,3%

Entre 2010-2015: 0%





Você pode ajudar o meu
filho a nascer sem o HIV.

INVESTIGUE A POSSIBILIDADE DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV E DA SÍFILIS



GOVERNADO DO ESTADO
DE SÃO PAULO





Obrigada pela atenção!!

helaine@caism.unicamp.br