

Segurança de Medicamentos

Risco potencial de defeitos congênitos do tubo neural com dolutegravir

Tradução e adaptação do alerta de segurança da agência reguladora de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos por Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.

A agência norte-americana, Administração de Alimentos e Medicamentos, dos Estados Unidos da América (FDA), está informando o público que casos graves de má-formações congênitas no tubo neural envolvendo o cérebro, a coluna e a medula espinhal foram relatados em bebês nascidos de mulheres tratadas com dolutegravir para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹. Os resultados preliminares de um estudo observacional (estudo Tsepamo) de terapia antirretroviral à base de dolutegravir (ART) em mulheres grávidas, que foram expostas a esse medicamento no momento da concepção ou no início do primeiro trimestre, apresentam maior risco para a ocorrência desses defeitos².

Os defeitos do tubo neural são de origem congênita e podem ocorrer no início da gravidez, quando a medula espinhal, o cérebro e as estruturas relacionadas não se formam adequadamente. Até o momento, nesse estudo observacional, não há casos relatados de recém-nascidos com defeitos do tubo neural cujas mães iniciaram o uso de dolutegravir tardiamente na gravidez. Existem investigações em curso sobre esse novo problema de segurança a fim de atualizar o público¹.

Dolutegravir

Medicamento antirretroviral, aprovado pela FDA e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), utilizado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV, o vírus que pode causar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). O dolutegravir atua bloqueando a integrase, uma enzima do HIV, para evitar a multiplicação do vírus e reduzir a sua quantidade no organismo. A interrupção do uso desse medicamento sem consultar o médico pode causar um agravamento da infecção pelo HIV¹. No Brasil, o dolutegravir foi aprovado para comercialização em 2014, e está disponível sob o nome comercial de Tivicay (dolutegravir 50 mg) ou Triumeq (dolutegravir 50 mg + abacavir 600 mg + lamivudina 300 mg)^{3,4}.

Os doentes não devem deixar de utilizar dolutegravir sem informar ao profissional da saúde, porque a interrupção do tratamento farmacológico pode causar o agravamento da infecção pelo HIV. Além do mais, se houver a interrupção do regime terapêutico contendo dolutegravir durante a gravidez, sem a substituição por medicamentos alternativos para o HIV, pode resultar na multiplicação do vírus e o alastramento do mesmo no

bebê. Se for utilizado um esquema terapêutico contendo dolutegravir no momento da concepção e durante o primeiro trimestre da gravidez, existe o risco de o bebê desenvolver defeitos do tubo neural. Esses ocorrem no início da gestação, antes que muitas mulheres saibam que estão grávidas. Por essa razão, mulheres em idade fértil devem consultar o profissional da saúde para conhecer outras opções terapêuticas e informá-lo sobre a gravidez ou sobre o planejamento de engravidar, antes de iniciar o regime farmacológico contendo dolutegravir¹.

Prevenção de defeitos congênitos do tubo neural com dolutegravir

As mulheres em idade fértil que decidam por um regime farmacológico contendo dolutegravir devem fazer o controle da natalidade (contracepção) durante o tratamento da infecção pelo HIV. Elas devem conversar com seus profissionais da saúde sobre um método eficaz de controle de natalidade, a ser utilizado durante o uso de um esquema terapêutico contendo dolutegravir¹.

Antes de iniciar o regime farmacológico contendo esse fármaco, é necessário fazer um teste de gravidez para identificar uma possível gestação. Os profissionais da saúde devem informar as mulheres, em idade fértil, sobre o risco potencial de defeitos do tubo neural, quando um esquema contendo dolutegravir for usado no momento da concepção e no início da gravidez. Os profissionais da saúde devem avaliar a relação risco-benefício do dolutegravir, ao prescrever medicamentos antirretrovirais para mulheres em idade fértil. Medicamentos antirretrovirais alternativos devem ser considerados. A avaliação da relação risco-benefício relativo de terapias antirretrovirais alternativas apropriadas deve ser discutida¹.

Se for tomada a decisão de usar o dolutegravir em mulheres em idade fértil, os profissionais da saúde devem reforçar a relevância do controle eficaz da natalidade.

Profilaxia pós-exposição

A profilaxia pós-exposição (PEP) consiste na administração da terapia antirretroviral a pessoas com os resultados dos testes virológicos negativos para o HIV, que possam ter tido contato com o vírus após exposição ocupacional ou sexual. Uma vez expostas ao HIV, pode haver um breve período antes que a infecção seja estabelecida, durante o qual a administração de terapia antirretroviral pode impedir a replicação viral^{5, 6}. A PEP deve ser feita o mais rapidamente possível. Após a exposição recomenda-se a continuidade do tratamento por 28 dias^{7,8}.

Os prestadores de cuidados de saúde que prescrevem o regime de PEP devem evitar o uso de dolutegravir por mulheres não grávidas com potencial para engravidar, sexualmente ativas ou que tenham sido vítimas de violência sexual, que não estão usando um método eficaz de controle de natalidade e mulheres grávidas no início da gravidez devido ao risco de o feto desenvolver um defeito do tubo neural durante os primeiros 28 dias⁹. O regime de PEP preferido para as mulheres em idade fértil é o raltegravir, tenofovir e emtricitabina^{10, 11}. No entanto, circunstâncias individuais podem ditar a consideração de alternativas (por exemplo, o raltegravir é indisponível).

No Brasil

O medicamento dolutegravir também está sob investigação da Anvisa, por suspeita de ocorrência de defeitos do tubo neural em mulheres que foram expostas ao produto no momento da concepção. O

trabalho é conduzido pela gerência de farmacovigilância. A investigação ocorre em paralelo à divulgação da Organização Mundial da Saúde de uma carta de alerta sobre o produto, publicada em 18 de maio de 2018¹².

Referências

1. FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects with HIV medicine dolutegravir (Juluca, Tivicay, Triumeq). 2018. [acesso em 2018 ago 06]. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm608168.htm>
2. Zash R, Jacobson D, Mayondi G, et al. Dolutegravir / tenofovir / emtricitabine (DTG/TDF/FTC) started in pregnancy is as safe as efavirenz /tenofovir / emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in nationwide birth outcomes surveillance in Botswana. In: Program and abstracts of the 9th IAS Conference on HIV Science; July 23-26, 2017.
3. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Agência investiga risco de antirretroviral dolutegravir. [acesso em 2018 jul 17]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/anvisa-investiga-risco-de-antirretroviral-dolutegravir/219201?inheritRedirect=false
4. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução nº 681, de 24 de fevereiro de 2014. Diário Oficial da União 19 mar 2018; seção 1.
5. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, Ho DD. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med*. 1996; 183: 215-25.
6. Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, Kessler HA, Shearer GM. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood. *Am J Med*. 1997; 102:21-4.
7. Cresswell F, Waters L, Briggs E, Fox J, Harbottle J, Hawkins D et al. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (PEPSE). 2015. *INT J STD AIDS*. 2016; 27(9): 713-38.
8. New York State Department of Health AIDS Institute (NYSDOH Aids Institute). PEP for occupational exposure to HIV guideline. May 2018. [acesso em 2018 jul 27]. Disponível em: <https://www.hivguidelines.org/pep-for-hiv-prevention/occupational/>
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim statement regarding potential fetal harm from exposure to dolutegravir—implications for HIV post-exposure prophylaxis (PEP). 2018. [acesso em 2018 ago 06]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/basics/cdc-hiv-dolutegravir-alert.pdf>
10. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, et al. Updated US. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34: 875-92.
11. Dominguez, KL, Smith DK, Thomas V, Crepez N, Lang KS, et al. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposures to HIV—United States, 2016; 1-91. [acesso em 2018 jul 27]. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856>
12. World Health Organization (WHO). Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of Conception. 2018. [acesso em 2018 jul 27]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1