

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

Artigo

Zash R, Jacobson DL, Diseko M, et al. **Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: An observational study.** *Lancet Glob Health.* 2018; 6: e804–10 [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30218-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30218-3)

Resumo do estudo

Este artigo relata os resultados do estudo Tsepamo, um estudo observacional que usou dados de vigilância para comparar desfechos de parto entre mulheres que iniciaram terapia antiretroviral (TARV) baseado em dolutegravir e aquelas que iniciaram o TARV baseado em efavirenz durante a gravidez em Botsuana.

Cenário de Estudo

- Oito maternidades públicas em Botsuana que realizam aproximadamente 45% de todos os partos do país. Duas unidades eram centros de referência e as outras seis eram hospitais primários e distritais.
- As diretrizes nacionais de tratamento do HIV em Botsuana recomendavam um regime de TARV baseado em efavirenz (efavirenz-tenofovir-emtricitabina) para adultos com contagens de CD4 ≤ 350 células/microlitro e todas as gestantes, independentemente da contagem de CD4, até maio de 2016, quando foram atualizadas para a recomendação de um regime baseado em dolutegravir (dolutegravir-tenofovir-emtricitabina) para todos os adultos, incluindo gestantes.

Métodos

- Os dados foram extraídos de registros obstétricos para todas as mulheres que tiveram bebês nascidos vivos ou natimortos com 24 semanas de idade gestacional ou mais.
- As análises incluíram partos únicos para mulheres que iniciaram o TARV baseado em dolutegravir durante a gravidez e deram à luz entre Novembro de 2016 e Setembro de 2017, e para mulheres que iniciaram o TARV baseado em efavirenz durante a gravidez e deram à luz entre agosto de 2014 e agosto de 2016.
- Os partos de mulheres que interromperam a utilização do TARV ou descontinuaram o TARV durante a gravidez foram excluídos das análises.
- Os dados resumidos incluíram dados demográficos maternos, histórico médico materno, resultados de exames laboratoriais de rotina durante a gravidez, diagnósticos maternos, medicamentos prescritos durante a gravidez e informações sobre o parto do bebê, incluindo a idade gestacional estimada. Para mulheres com HIV durante a gravidez, foram recolhidas informações sobre a época do diagnóstico do HIV, contagem de células CD4 e histórico de uso de antiretrovirais.

- Os principais desfechos foram os endpoints combinados de: 1) qualquer desfecho adverso (natimorto, parto prematuro, pequeno para a idade gestacional [PIG] ou morte neonatal); e 2) qualquer desfecho adverso grave (natimorto, parto muito prematuro, muito PIG ou morte neonatal).
 - Parto prematuro foi definido como aquele de <37 semanas de gestação e parto muito prematuro foi aquele de <32 semanas de gestação.
 - PIG foi definido como menor que o percentil 10 e muito PIG como menor que o percentil 3 do peso ao nascer pela idade gestacional.
- Endpoints secundários foram os desfechos individuais de natimorto, parto prematuro, nascimento muito prematuro, PIG, muito PIG, morte neonatal e anomalias congênicas importantes.
- O risco de cada desfecho foi comparado com o regime de TARV, ajustado de acordo com idade materna, gravidade e educação.
- Análises secundárias compararam o risco de desfechos entre mulheres HIV-positivas e HIV-negativas, e avaliaram as potenciais mudanças temporais nos desfechos de parto entre mulheres HIV-negativas que deram à luz durante os dois períodos de exposição à TARV.

População do estudo

- Entre Agosto de 2014 e Agosto de 2016, 11.708 mulheres com HIV deram à luz filhos únicos, dos quais 4.593 (39%) iniciaram o TARV baseado em efavirenz após a concepção; e entre Novembro de 2016 e Setembro de 2017, 5.418 mulheres com HIV deram à luz filhos únicos, dos quais 1.729 (32%) iniciaram o TARV baseado em dolutegravir após a concepção.
- Durante esses dois períodos de tempo, 51.167 mulheres HIV-negativas deram à luz filhos únicos.
- As mulheres em TARV baseado em dolutegravir e TARV baseado em efavirenz foram semelhantes em termos de idade, paridade, indicadores socioeconômicos, tempo de início do atendimento pré-natal, contagem de células CD4 e local do parto.
- A idade gestacional no início do TARV foi mais precoce para mulheres em TARV baseado em dolutegravir (mediana de 19 semanas, IQR 14-25), comparado com TARV baseado em efavirenz (mediana de 21 semanas, IQR 16-27).
- As mulheres HIV-negativas tinham maior probabilidade de serem mais jovens, primíparas e terem maior nível educacional do que as mulheres HIV-positivas.

Resultados Primários

- Entre as mulheres com HIV, 34,5% (n = 2.180) dos partos resultaram em algum desfecho adverso e 11,1% (n = 704) em um desfecho adverso grave.
- O risco de qualquer desfecho adverso entre mulheres que iniciaram o TARV baseado em dolutegravir versus TARV baseado em efavirenz foi semelhante (33,2% vs. 35,0%; risco relativo ajustado [aRR] de 0,95, intervalo de confiança [IC] de 95% 0,88-1,03).
- O risco de qualquer desfecho grave no parto também foi semelhante entre mulheres que iniciaram o TARV baseado em dolutegravir versus TARV baseado em efavirenz (10,7% vs. 11,3%; aRR 0,94, IC 95% 0,81-1,11).
- Entre as mulheres HIV-negativas, 28,9% (n = 14.766) tiveram algum desfecho adverso, e 9,9% (n = 5.085) tiveram um desfecho adverso grave.

- Comparadas com mulheres HIV-negativas, mulheres com HIV tanto em TARV baseado em dolutegravir quanto em TARV baseado em efavirenz tiveram risco significativamente maior de algum desfecho adverso no parto (aRR 1,23, IC 95% 1,18–1,28) e algum desfecho adverso grave (aRR 1,16, IC 95% 1,07–1,25).

Resultados Secundários

- Não houve diferenças no risco de parto prematuro, parto muito prematuro, PIG, muito PIG, natimortalidade ou morte neonatal entre as mulheres que iniciaram o TARV baseado em dolutegravir e mulheres que iniciaram o TARV baseado em efavirenz.
- Entre 675 mulheres com exposição no primeiro trimestre ao TARV (280 a TARV baseada em dolutegravir e 395 a TARV baseada em efavirenz), ocorreu uma anomalia congênita grave (displasia do esqueleto) num recém-nascido exposto ao efavirenz.
- Em comparação com mulheres HIV-negativas, mulheres com HIV em TARV baseado em dolutegravir ou efavirenz tiveram risco significativamente maior de parto prematuro (aRR 1,18, IC 95% 1,12–1,25), PIG (aRR 1,30, IC 95% 1,23–1,38), e muito PIG (aRR 1,28, IC 95% 1,16–1,42).
- Não foram encontradas diferenças significativas no risco de parto muito prematuro, natimortalidade ou morte neonatal entre mulheres HIV-negativas e mulheres HIV-positivas iniciando TARV baseado em dolutegravir ou efavirenz durante a gravidez.

Análise crítica

Este grande estudo observacional de Botsuana constatou que não houve diferença significativa nos desfechos adversos no parto entre as mulheres que iniciaram um regime de TARV baseado em dolutegravir durante a gravidez em comparação com mulheres que iniciaram um regime de TARV baseado em efavirenz durante a gravidez. No entanto, em comparação com mulheres HIV-negativas, ambos os grupos de mulheres que iniciaram TARV durante a gravidez tiveram um risco aumentado de desfechos adversos no parto, particularmente prematuridade e baixo peso ao nascer.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao interpretar os resultados do estudo:

- Por ser um estudo observacional, fatores de confusão não mensurados podem enviesar os resultados. No entanto, os desfechos no parto não diferiram entre os dois períodos de tempo de exposição ao TARV entre mulheres HIV-negativas, sugerindo uma falta de mudanças a nível populacional e ausência de diferenças na investigação de casos ao longo do tempo que pudessem impactar os resultados.
- Riscos aumentados de baixo peso ao nascer e parto prematuro com o uso de TARV durante a gravidez foram observados anteriormente, com alguns estudos relatando um risco aumentado de parto prematuro com regimes baseados em inibidores da protease.¹ As razões para esta conclusão ainda não foram esclarecidas, mas acredita-se que os benefícios do TARV durante a gravidez compensem os riscos.
- Este estudo não avaliou desfechos relacionados com a prevenção da transmissão vertical de mãe para filho, perda precoce da gravidez ou quaisquer desfechos

pediátricos após o nascimento, e a avaliação de defeitos congênitos foi limitada ao que foi aparente no exame físico ao nascer.

- O dolutegravir é geralmente mais bem tolerado que o efavirenz; no entanto, mulheres que descontinuaram ou trocaram de TARV durante a gravidez foram excluídas deste estudo. Portanto, quaisquer benefícios do dolutegravir relacionados à tolerabilidade não teriam sido captados por esta análise.
- Dados recentes do estudo Tsepamo levantaram preocupações sobre a segurança do dolutegravir na concepção.² Os resultados apresentados neste artigo sugerem que regimes baseados em dolutegravir iniciados durante a gravidez são tão seguros quanto o regime baseado em efavirenz recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)³, e nenhuma anomalia congênita significativa foi encontrada em recém-nascidos de mulheres que iniciaram o TARV baseada em dolutegravir *após* a concepção.

Implicações

Este artigo relata os resultados de um grande estudo observacional de vigilância de partos em Botsuana e descobriu que um regime de TARV baseado em dolutegravir é tão seguro quanto um regime de TARV baseado em efavirenz quando iniciado durante a gravidez. O TARV baseado em dolutegravir é um regime de primeira linha preferido para o tratamento do HIV em adultos devido a sua eficácia, tolerabilidade e alta barreira à resistência. Anteriormente, os dados de segurança na gravidez eram limitados, o que impediu a OMS de recomendar o TARV baseado em dolutegravir como regime TARV de primeira linha na gravidez.³ É importante ressaltar que recentemente o mesmo estudo identificou um sinal que sugere um potencial aumento em defeitos do tubo neural entre recém-nascidos de mulheres que estavam a tomar dolutegravir na concepção. Dados adicionais serão publicados futuramente para informar melhor as decisões políticas sobre o uso de dolutegravir em mulheres em idade fértil, mas, até lá, os presentes resultados sugerem que não há necessidade de mudar os regimes em mulheres que já estão grávidas e em TARV baseado em dolutegravir.

Esta sinopse do artigo foi escrita por Cassia Wells. Compartilhe sua opinião sobre este artigo ou sugira um artigo para o Journal Club enviando um e-mail para caw2208@columbia.edu.

Referências

- 1) Saleska JL, Turner AN, Maierhofer C, Clark J, Kwick JJ. Use of antiretroviral therapy during pregnancy and adverse birth outcomes among women living with HIV-1 in low and middle-income countries: A systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018. Published online ahead of print.
- 2) World Health Organization. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception. May 18, 2018. Available at: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018_final.pdf?ua=1
- 3) World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.