



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis

NOTA INFORMATIVA Nº 6/2021-.DCCI/SVS/MS

Dispõe sobre a recomendação do medicamento Raltegravir 100mg (RAL) granulado para suspensão oral no tratamento de crianças expostas ou vivendo com HIV, o diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças com menos de 18 meses de idade e sobre o tratamento para crianças vivendo com HIV, e inclui orientações do manejo de crianças expostas ao HIV pré-termo e ou/ baixo peso.

I – CONTEXTUALIZAÇÃO

Considerando as notas informativas nº 2/2021- DCCI/SVS/MS e nº 20/2020- DCCI/SVS/MS que dispõem, respectivamente, sobre a recomendação do medicamento Raltegravir 100mg (RAL) granulado para suspensão oral no tratamento de crianças expostas ou vivendo com HIV, sobre atualizações nas recomendações de diagnóstico abaixo de 18 meses e sobre o tratamento de crianças vivendo com HIV, esta nota tem como objetivo acrescentar informações sobre as orientações do manejo de crianças expostas ao HIV pré-termo e ou/ baixo peso.

II – PROFILAXIA DAS CRIANÇAS EXPOSTAS AO HIV

Para a definição do esquema profilático, a criança deverá ser classificada em ALTO ou BAIXO risco de exposição, conforme os critérios presentes no **Quadro 1**.

Para eficácia da medida, a profilaxia deve ser iniciada o mais precocemente possível após o nascimento, preferencialmente nas primeiras quatro (4) horas de vida. A indicação da profilaxia após 48 horas do nascimento deve ser avaliada de forma individualizada.

Considerando aumentar a eficácia dessa medida de prevenção e a alta prevalência de resistência aos Inibidores de Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo (ITRNN) em genotipagens de crianças com idade inferior a 18 meses, modifica-se os esquemas profiláticos do grupo de **alto risco** de exposição.

O esquema é composto de três antirretrovirais: Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC) e Raltegravir (RAL). Este esquema de profilaxia deverá ser administrado por **28 dias**.

O RAL não pode ser administrado em crianças com idade gestacional abaixo de 37 semanas. Para esta situação, o esquema será com AZT e 3TC por **28 dias** concomitante com nevirapina (NVP) por **14 dias**.

Aquelas crianças com idade gestacional abaixo de 34 semanas, deverão realizar a profilaxia apenas com AZT durante 28 dias, independentemente do risco de exposição ao HIV.

Crianças do grupo de baixo risco permanecem com a profilaxia contendo apenas AZT por 28 dias.

Os antirretrovirais para a profilaxia conforme o risco de exposição e idade gestacional são descritos no **Quadro 2**.

QUADRO 1. Classificação de Risco de exposição ao HIV

Alto Risco	Mães sem pré-natal OU ; Mães sem TARV durante a gestação OU ; Mães com indicação para profilaxia no momento do parto e que não a receberam OU ; Mães com início de TARV após 2ª metade da gestação OU ; Mães com infecção aguda pelo HIV durante a gestação ou aleitamento OU ;
------------	--

	Mães com CV-HIV detectável no 3º trimestre, recebendo ou não TARV OU ; Mães sem CV-HIV conhecida OU ; Mães com Teste Rápido (TR) positivo para o HIV no momento do parto (sem diagnóstico e/ou seguimento prévio).
Baixo Risco	Uso de TARV desde primeira metade da gestação E com Carga Viral (CV) do HIV indetectável a partir da 28ª semana (3º trimestre) E sem falha na adesão à TARV

As doses recomendadas dos ARV são:

1. **Zidovudina (AZT) Solução Oral 10mg/mL:**

- Recém-nascido (RN) com 35 semanas de idade gestacional ou mais: 4mg/kg/dose, 12/12 h;
- RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia;
- RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, de 12/12h;
- A dose do AZT intravenoso, quando necessária, é 75% da dose para uso oral, com o mesmo intervalo entre as doses.

2. **Lamivudina (3TC) Solução Oral 10mg/mL:**

- RN com 34 semanas de idade gestacional ou mais: do nascimento até 4ª semana de vida: 2mg/kg/dose, de 12/12h.

3. **Raltegravir (RAL) 100 mg granulado para suspensão oral:**

- RN com 37 semanas de idade gestacional ou mais:
 - 1ª semana: 1,5 mg/kg 1x por dia;
 - A partir da 2ª semana até 4ª semana: 3 mg/kg 2 x por dia.

4. **Nevirapina (NVP):**

- RN idade gestacional igual ou maior que 34 e menor que 37 semanas:
 - 1ª semana: NVP 4 mg/Kg por dose 2 x por dia;
 - 2ª semana: NVP 6 mg/Kg por dose 2 x por dia.

Quadro 2. Utilização de antirretroviral na profilaxia de criança exposta conforme idade gestacional (IG) e risco de exposição

Risco	IG	AZT	3TC	RAL	NVP
Baixo Risco	Qualquer IG	X	Não usar	Não usar	Não usar
Alto Risco	37 semanas ou mais	X	X	X	Não usar
	34 semanas a 37 semanas	X	X	Não usar	X
	< 34 semanas	X	Não usar	Não usar	Não usar

II – DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS COM MENOS DE 18 MESES DE IDADE

A passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG anti-HIV ocorre, principalmente, no terceiro trimestre da gestação e podem permanecer até os 18 meses, e em raros casos até 24 meses. Em crianças menores de 18 meses, o

diagnóstico da infecção pelo HIV **não** deve ser realizado por meio de imunoensaio laboratorial ou teste rápido para detecção de anticorpos anti-HIV².

Para o diagnóstico em crianças menores de 18 meses são disponibilizados os seguintes exames: teste molecular para quantificação do HIV-RNA/carga viral do HIV (CV-HIV) e para a detecção do DNA pró-viral do HIV^{3, 4}.

A primeira coleta de CV-HIV deve ser realizada imediatamente após o nascimento (FLUXO 1). O exame deverá ser coletado através de punção periférica (não deve ser feita a coleta de material de cordão umbilical), preferencialmente antes do início da profilaxia com antirretrovirais. No entanto, a coleta não deve atrasar a administração dos medicamentos.

O início da profilaxia antirretroviral, indicada para todas as crianças expostas ao HIV, deve ocorrer ainda na sala de parto após os cuidados imediatos, de preferência nas primeiras quatro horas após o nascimento.

Todo exame cujo resultado apresentar CV-HIV **detectável**, independentemente do valor de viremia, exigirá **nova coleta imediata** de CV-HIV. O segundo exame, caso a primeira CV-HIV seja **indetectável**, será coletado aos **14 dias de vida**. Os casos não confirmados deverão continuar em investigação, com coletas de CV-HIV em **duas e oito semanas** após o término da profilaxia antirretroviral (TABELA 1).

TABELA 1. SEGUIMENTO LABORATORIAL DA CRIANÇA EXPOSTA	
Exame	Quando coletar
CV-HIV ^{A,B}	Ao nascimento
	14 dias de vida
	2 semanas após término da profilaxia (6 semanas de vida)
	8 semanas após término da profilaxia (12 semanas de vida)
Anticorpos Anti – HIV ^C	12 meses

A - Toda CV-HIV detectável, independentemente do valor, necessita de nova coleta de CV-HIV imediatamente.
B - Crianças sintomáticas deverão ser investigadas imediatamente.
C - Caso anti – HIV reagente, repetir exame com 18 meses.

Considerar na interpretação dos resultados que o uso de antirretrovirais pode diminuir a sensibilidade e retardar a detectabilidade dos métodos laboratoriais, principalmente nas crianças em profilaxia com mais de um ARV. Por esse motivo recomenda-se coletar o exame de CV-HIV antes de iniciá-la, como também duas e oito semanas após a suspensão da profilaxia.

Resultados inferiores a 5.000 cópias/mL **NÃO** devem ser usados isoladamente para conclusão do diagnóstico de infecção pelo HIV.

Para esses casos, o DNA pró-viral apresenta alta especificidade desde o nascimento da criança e está indicado nas seguintes situações:

- Crianças com CV-HIV abaixo de 5.000 cópias/mL;
- Resultados discordantes: primeira amostra detectável e segunda com resultado indetectável.

Crianças expostas ao HIV e com contraindicação de coleta de CV-HIV pelo peso – menores de 2500g (alto volume relativo de sangue necessário para a execução do exame), poderão iniciar a investigação com o exame de DNA pró-viral. Se negativo, a criança deverá permanecer em investigação diagnóstica (fluxo 1). Enquanto, a criança exposta apresentar contraindicação a coleta de carga viral pelo volume de sangue necessário a execução do exame, a investigação deve ser feita com DNA pró-viral.

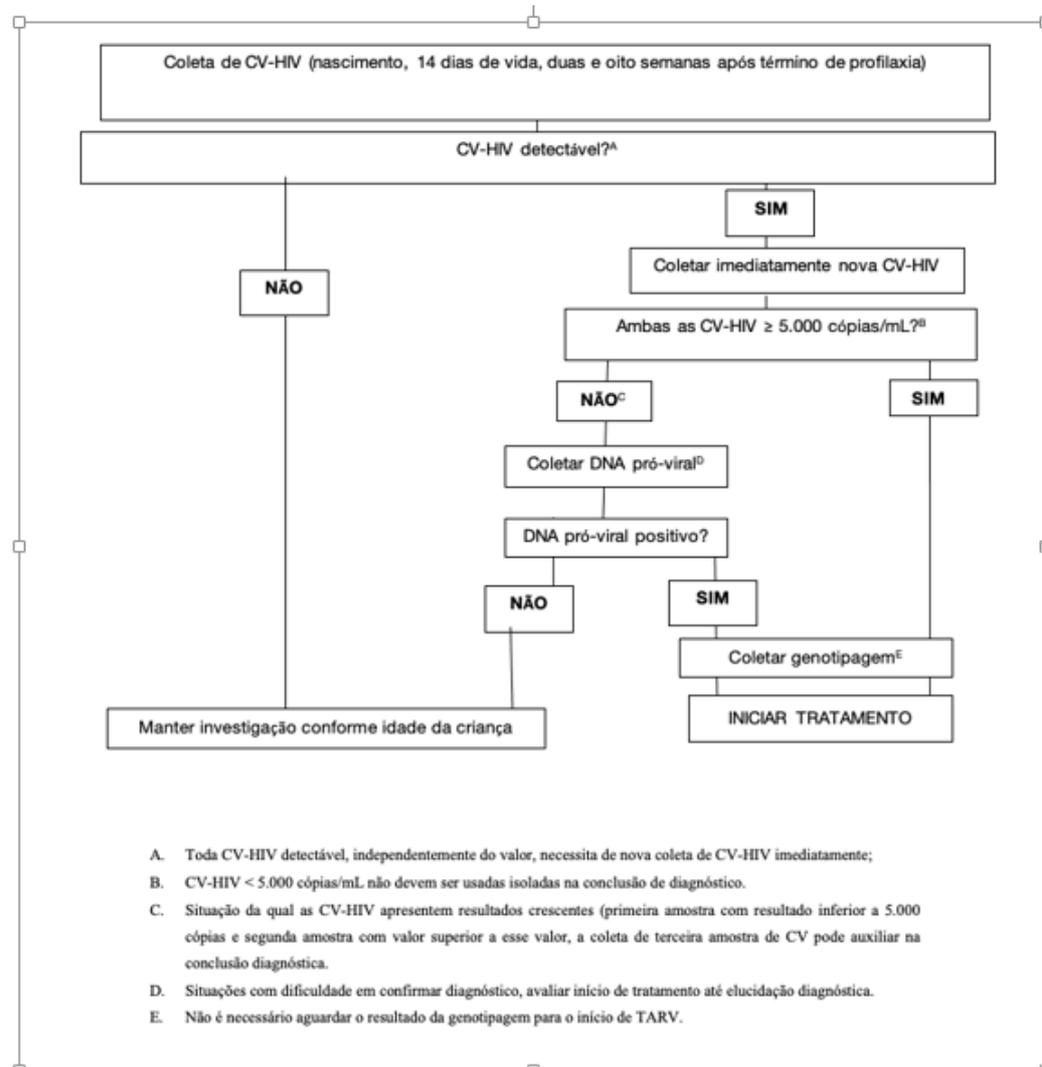
Nos casos em que o diagnóstico for confirmado, deverá ser realizada a genotipagem para o início de tratamento.

A TARV deve ser iniciada imediatamente após confirmação do diagnóstico. A espera pelo resultado da genotipagem não deve atrasar o início da TARV.

A criança será considerada infectada pelo HIV caso haja dois (02) resultados de CV-HIV detectáveis, acima de 5.000 cópias/mL,

Crianças com dificuldade de elucidação diagnóstica, como situações com diversos resultados com baixa viremia, deve-se avaliar o início da terapia antirretroviral enquanto se aguardam novos resultados de CV-HIV ou DNA pró-viral.

FLUXO 1. ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO EM CRIANÇA EXPOSTA MENOR DE 18 MESES



A exclusão definitiva do diagnóstico na criança é baseada na presença de todos os critérios abaixo:

- b) pelo menos duas CV-HIV indetectáveis obtidas após a suspensão da profilaxia antirretroviral (sendo uma coletada com pelo menos 2 semanas e outra com pelo menos 8 semanas após a suspensão);
- c) boas condições clínicas, bom desenvolvimento neuropsicomotor e sem evidência de déficit imunológico;
- d) uma sorologia anti-HIV não reagente realizada **depois** de 12 meses de idade. Na presença de não ocorrência de sororreversão nesta idade, deve-se aguardar até os 18 meses para nova coleta de anti-HIV.

A infecção pelo HIV pode ser excluída presumivelmente quando a criança não está sendo amamentada, esteja assintomática e com imunidade normal, e com pelo menos duas CV-HIV negativas, sendo uma coletada com pelo menos 2 semanas e outra com pelo menos 8 semanas após o término da profilaxia antirretroviral. Assim, neste caso pode ser feita a suspensão do Sulfametoxazol + trimetropim (SMX+TMP), profilaxia primária para *Pneumocystis jirovecii*, e mantida a investigação para exclusão definitiva do diagnóstico da infecção pelo HIV.

III- TRATAMENTO PARA CRIANÇAS VIVENDO COM HIV ABAIXO DE DOIS ANOS

Diante do exposto com a incorporação da nova apresentação do Raltegravir 100 mg granulado, o DCCI altera o esquema preferencial de terapia antirretroviral (TARV) para crianças vivendo com HIV com idade inferior a 2 anos de idade.

O RAL 100 mg granulado passar a ser o medicamento preferencial para compor a TARV desta faixa etária, conforme descrito na **tabela 2**.

Tabela 2. Terapia Antirretroviral^A para crianças com idade inferior a 2 anos

Faixa etária	Esquema terapêuticos			
	Preferencial		Alternativo	
	ITRN	3º ARV	ITRN	3º ARV
14 dias a 3 meses	AZT + 3TC	RAL	AZT + 3TC	LPV/r
3 meses a 2 anos	ABC ^B + 3TC	RAL	AZT + 3TC	LPV/r

1- A genotipagem está recomendada para todas crianças no início do tratamento, no entanto, o resultado deste exame não deve atrasar o início do tratamento

2- O Abacavir (ABC) deve ser iniciado após o resultado de HLA*B5701. A indisponibilidade do exame não deve postergar o início de TARV, devendo ser realizado com esquemas alternativos.

A dose do raltegravir granulado usado no tratamento para crianças vivendo com HIV acima de 4 semanas é: 6mg/kg/dose a cada 12horas.

IV- DA TROCA DE ESQUEMA PARA CRIANÇAS VIVENDO COM HIV ABAIXO DE DOIS ANOS JÁ EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Crianças vivendo com HIV e que já estejam em TARV, contendo nevirapina ou lopinavir/ritonavir, poderão realizar as substituições de ARV por Raltegravir 100 mg granulado, desde que apresentem as seguintes condições:

- Boa adesão a TARV E,
- Carga viral indetectável nos últimos seis meses.

Importante ressaltar que crianças em uso de Nevirapina façam a substituição de terapia conforme os critérios acima.

As crianças em uso de nevirapina e com carga viral detectável, deve-se considerar a solicitação de genotipagem, avaliação com médico referência em genotipagem (MRG) e a troca para lopinavir/ritonavir.

Para as crianças com boa adesão ao esquema contendo lopinavir/ritonavir não há necessidade de substituição.

V - TRATAMENTO PARA CRIANÇAS VIVENDO COM HIV ACIMA DE DOIS ANOS

Para a população pediátrica, as opções de medicamento são restritas, principalmente pela falta de formulações específicas. Sendo a infecção pelo HIV uma doença crônica, a introdução dos antirretrovirais deve ser feita de forma racional e ponderada para escolha dos esquemas iniciais e subsequentes. As crianças infectadas pelo HIV, em sua maioria, possuem histórico de exposição aos ARV desde a vida intrauterina e após o nascimento.

A nevirapina (NVP) é um antirretroviral amplamente utilizado em pediatria devido a sua posologia e melhor palatabilidade quando comparado com outros antirretrovirais disponíveis para este grupo etário.

No entanto, em contexto mundial, com a apresentação de novos medicamentos e pelas altas taxas de resistência aos inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN), este antirretroviral apresenta redução nas prescrições, sendo substituído por aqueles com melhor eficácia e barreira genética.

Com base no exposto e priorizando o grupo etário até 2 anos de idade, para o qual a nevirapina compõe única opção para profilaxia do recém-nascido exposto ao HIV – alto risco - e única alternativa como terceiro antirretroviral ao esquema, o Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI) solicita que a nevirapina seja substituída em todas as pessoas vivendo com HIV com idade superior a 2 anos.

Para aqueles com carga viral indetectável e com boa adesão, o raltegravir é a opção preferencial de terceiro antirretroviral para crianças entre 2 a 12 anos de idade, em substituição à nevirapina. As opções de ARV alternativo, para terceiro antirretroviral, deverão ser avaliadas conforme as recomendações para cada faixa etária, conforme presente na Tabela 3.

Em situações de má adesão ao tratamento ou carga viral detectável, a substituição deverá ocorrer de forma criteriosa e com avaliação individual para caso de acordo com a faixa etária e genotipagem.

Diante do exposto, nos próximos meses, a aquisição de nevirapina solução oral pelo Ministério da Saúde passará a ser dimensionada para atender apenas a população pediátrica até 2 anos de idade.

Tabela 3. Terapia Antirretroviral para crianças acima de 2 anos

Faixa etária	Esquemas terapêuticos			
	Preferencial		Alternativo	
	ITRN	3º ARV	ITRN	3º ARV
2 a 6 anos	ABC ^A + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF ^B + 3TC	LPV/r
6 a 12 anos	ABC ^A + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF ^B + 3TC	ATZ/r EFZ ^C
Acima de 12 anos	TDF ^B + 3TC	DTG	ABC ^A + 3TC AZT + 3TC	ATZ/r

1 - ABC deve ser iniciado após o resultado de HLA*B5701. A indisponibilidade do exame não deve postergar o início de TARV, devendo ser realizado com esquemas alternativos.

2- A partir de 35kg.

3- O EFZ deve ser prescrito para aqueles indivíduos com genotipagem prévia sem resistência ao EFZ ou NVP.

VI- CONSIDERAÇÕES SOBRE LOGÍSTICA

Informamos que a partir de janeiro de 2021, o Ministério da Saúde disponibilizará o medicamento Raltegravir (RAL) 100mg granulado para suspensão oral (sachê).

O RAL granulado é acondicionado em envelopes (sachês), em embalagem com 60 envelopes, duas seringas dosadoras para uso oral de 10 mL, 3 mL e 1 mL e 2 copos de mistura;

- Cada sachê contém 100mg de RAL para suspender em 10 ml de água, obtendo a concentração de final de 10mg/ml;
- O envelope contendo 100mg deverá ser misturado com água antes de sua utilização e administrado durante os primeiros 30 minutos após a mistura. O volume residual deverá ser descartado.
- A nova apresentação do RAL granulado será inserida no formulário de solicitação de medicamentos;
- Reforçamos que são fundamentais as devidas orientações dos responsáveis pela dispensação do RAL granulado quanto ao seu uso adequado para os cuidadores das crianças em uso do medicamento.

Colocamo-nos à disposição para os esclarecimentos que se fizerem necessários e solicitamos ampla divulgação às Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM).

VI- CONCLUSÃO

As alterações contidas nesta nota têm como objetivo melhorar a assistência das crianças expostas ao HIV, permitir que todas as crianças tenham acesso a profilaxia com antirretrovirais e que o diagnóstico seja realizado de forma precoce para que o tratamento seja iniciado de maneira oportuna. Ficam revogadas as notas informativas nº 2/2021- DCCI/SVS/MS e nº 20/2020- DCCI/SVS/MS a partir desta publicação.

Referências Bibliográficas

1. PASCOM A, FERREIRA A, SILVEIRA L et al. Abstract Supplement Oral Abstracts from the 23rd International AIDS Conference, 6-10 July 2020. Declining trend of HIV mother-to-child transmission in Brazil: A novel estimation method based on programmatic data. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(S4). doi:10.1002/jia2.25547.
2. ALDROVANDI, N. H. T. AND G. M. Immunology of Pediatric HIV Infection. *Immunol Rev.*, v. 254, n. 1, p. 143–169, 2014.
3. WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY AND MEDICAL MANAGEMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, January 7, 2000. Disponível em: <<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>>5Cn<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590506>>. Acesso em: 25 set. 2018.
4. BERNARD M., B. *et al.* Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations Centro de control y prevención de enfermedades. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>>.
5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Disponível em www.aids.gov.br.
6. CELLETTI, F.; SHERMAN, G.; MAZANDERANI, A. H. Early infant diagnosis of HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 12, n. 2, p. 112–116, mar. 2017.
7. GILLEECE, Y. *et al.* BHIVA guidelines on the management of pregnancy for women living with HIV. *BHIVA Guidelines*, p. 1–126, 2018.
8. FERREIRA, A. A. C. M., et al. "Analysis to change public health strategies related to diagnosis investigation of HIV-exposed children in Brazil." Disponível em: <https://programme.ias2019.org/PAGMaterial/eposters/3893.pdf>.

Brasília, 17 de março de 2021.