

Uso de cabotegravir na prevenção do HIV durante a gravidez: Uma revisão da literatura

Use of cabotegravir in HIV prevention during pregnancy: A literature review

Uso de cabotegravir en la prevención del HIV durante el embarazo: Una revisión de la literatura

Recebido: 04/10/2024 | Revisado: 12/10/2024 | Aceitado: 13/10/2024 | Publicado: 17/10/2024

Allyne Cristina Grando

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9384-0313>

Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde

Universidade Luterana do Brasil, Brasil

E-mail: allynegrando@gmail.com

Rafael Rodrigues Dihl

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4491-5870>

Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde

Universidade Luterana do Brasil, Brasil

E-mail: radihl@gmail.com

Resumo

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), continua a ser um desafio global significativo, com milhões de casos e mortes desde sua descoberta nos anos 80, afetando predominantemente mulheres e meninas. A terapia antirretroviral (TARV) e a profilaxia pré-exposição (PrEP) são ferramentas cruciais no combate ao HIV, com o cabotegravir injetável (CAB-LA) emergindo como uma nova opção de PrEP de ação prolongada. No entanto, a segurança e eficácia do CAB-LA durante a gravidez ainda são pouco conhecidas, com dados limitados disponíveis. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre a segurança da administração do CAB-LA nas gestantes no uso da PrEP. A metodologia deste estudo incluiu uma busca abrangente nas bases de dados eletrônicas National Library of Medicine (PubMed), Scopus, Embase, Web of Science e sites oficiais restritos aos idiomas inglês e português. Os resultados mostram que apesar de o CAB-LA ter mostrado boa tolerância e eficácia em adultos não grávidas, sua longa meia-vida e persistência no organismo, além da baixa transferência placentária, apresentam desafios para sua utilização em gestantes. Estudos adicionais e um aconselhamento pré-concepcional detalhado são essenciais para compreender melhor os riscos e benefícios do CAB-LA na gravidez. Esta revisão indica que até que mais dados sejam obtidos, o uso do CAB-LA durante a gravidez deve ser abordado com cautela e consideração individualizada.

Palavras-chave: Gestantes; Antirretrovirais; Profilaxia pré-exposição.

Abstract

The Human Immunodeficiency Virus (HIV), the causative agent of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), remains a significant global challenge, with millions of cases and deaths since its discovery in the 1980s, predominantly affecting women and girls. Antiretroviral therapy (ART) and pre-exposure prophylaxis (PrEP) are crucial tools in the fight against HIV, with injectable cabotegravir (CAB-LA) emerging as a new long-acting PrEP option. However, the safety and efficacy of CAB-LA during pregnancy remain poorly understood, with limited data available. The objective of this study was to conduct a literature review on the safety of CAB-LA administration in pregnant women using PrEP. The methodology of this study included a comprehensive search of electronic databases, such as the National Library of Medicine (PubMed), Scopus, Embase, Web of Science, and official websites, restricted to English and Portuguese languages. The results show that while CAB-LA has demonstrated good tolerance and efficacy in non-pregnant adults, its long half-life and persistence in the body, in addition to low placental transfer, present challenges for its use in pregnant women. Further studies and detailed pre-conception counseling are essential to better understand the risks and benefits of CAB-LA during pregnancy. This review indicates that until more data is available, the use of CAB-LA during pregnancy should be approached with caution and individualized consideration.

Keywords: Pregnant; Anti-Retroviral Agents; Pre-exposure prophylaxis.

Resumen

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), sigue siendo un desafío global significativo, con millones de casos y muertes desde su descubrimiento en los años 80, afectando predominantemente a mujeres y niñas. La terapia antirretroviral (TAR) y la profilaxis preexposición (PrEP) son herramientas cruciales en la lucha contra el VIH, y el cabotegravir inyectable (CAB-LA) está emergiendo como

una nueva opción de PrEP de acción prolongada. Sin embargo, la seguridad y eficacia del CAB-LA durante el embarazo aún son poco conocidas, con datos limitados disponibles. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de la literatura sobre la seguridad de la administración de CAB-LA en mujeres embarazadas que usan PrEP. La metodología de este estudio incluyó una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas como National Library of Medicine (PubMed), Scopus, Embase, Web of Science y sitios oficiales, restringida a los idiomas inglés y portugués. Los resultados muestran que, aunque el CAB-LA ha demostrado buena tolerancia y eficacia en adultos no embarazados, su larga vida media y persistencia en el cuerpo, además de la baja transferencia placentaria, presentan desafíos para su uso en mujeres embarazadas. Se necesitan estudios adicionales y un asesoramiento preconcepcional detallado para comprender mejor los riesgos y beneficios del CAB-LA durante el embarazo. Esta revisión indica que, hasta que se disponga de más datos, el uso de CAB-LA durante el embarazo debe abordarse con precaución y consideración individualizada.

Palabras clave: Mujeres embarazadas; Antirretrovirales; Profilaxis pre-exposición.

1. Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é o agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), representando um grande desafio para a saúde pública, sendo uma pandemia que afeta os seres humanos (Chen et al., 2023). Desde sua descoberta na década de 1980, a AIDS já causou 42,3 milhões de mortes em todo o mundo, sendo 88,4 milhões de pessoas diagnosticadas com o vírus (UNAIDS, 2024). As mulheres e as meninas representam mais da metade (53%) das pessoas infectadas pelo HIV globalmente, e aproximadamente metade de todas as gestações são não programadas (CDC, 2024; Global, 2024).

A terapia antirretroviral (TARV) tem como objetivo impedir a multiplicação do HIV em diferentes etapas do ciclo viral, reduzindo o surgimento de infecções oportunistas decorrentes da imunodeficiência causada pelo vírus. Desde o surgimento da primeira droga antirretroviral, zidovudina (AZT), em 1987, diversas classes de antirretrovirais foram desenvolvidas, incluindo inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), análogos de nucleotídeos (ITRNT), não análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de fusão (IF) e inibidores da integrase viral (IIV), totalizando atualmente 22 medicamentos em 38 apresentações farmacêuticas distintas (Atta et al., 2019; Ministério da Saúde, 2024). Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a TARV para todas as pessoas infectadas com HIV logo após o diagnóstico, independentemente do estágio clínico ou imunológico (OMS, 2021; Kemnic e Gulick, 2022).

A profilaxia pré-exposição (PrEP), que envolve o uso de medicamentos antirretrovirais para prevenir a infecção pelo HIV em indivíduos de alto risco, tornou-se uma ferramenta fundamental na gestão da epidemia. Embora não exista cura para a infecção pelo HIV, a capacidade de prevenir sua aquisição é uma opção poderosa para mitigar a propagação do vírus. No entanto, a eficácia da PrEP está diretamente ligada à adesão ao tratamento, tornando essencial o compromisso com a medicação (Durham et al., 2023).

O cabotegravir (CAB) é o primeiro inibidor de transferência de fita da integrase (INSTI) injetável de ação prolongada aprovado para uso na PrEP ao HIV-1. Em 20 de dezembro de 2021, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o cabotegravir injetável (CAB-LA) como monoterapia para PrEP, tornando-se o primeiro produto injetável de ação prolongada para essa indicação. Administrado por via intramuscular, o CAB-LA é inicialmente administrado uma vez por mês durante dois meses consecutivos e, subsequentemente, a cada dois meses. Este medicamento é indicado para adultos e adolescentes com mais de 35 kg e pode ser especialmente útil para aqueles com dificuldades em aderir à terapia oral, comprometimento renal ou densidade mineral óssea reduzida. Apesar de ser bem tolerado, os efeitos colaterais mais comuns incluem reações no local da injeção, como dor, inchaço, coceira e vermelhidão, além de sintomas leves como fadiga, dor de cabeça, náuseas e febre, que tendem a diminuir ao longo do tempo. O CAB é considerado seguro e eficaz, com poucas interações medicamentosas clinicamente significativas, oferecendo uma nova e conveniente opção de PrEP para a prevenção do HIV (Prather e Jeon, 2022; Durham et al., 2023).

Durante a gravidez e o pós-parto, o risco de aquisição do HIV é significativamente maior, especialmente em casos de infecção materna recém-adquirida, que está associada a uma alta taxa de viremia primária e aumenta substancialmente o risco de transmissão vertical do vírus. A PrEP é eficaz na redução desse risco, mas a segurança do CAB-LA para mulheres grávidas e seus fetos é uma preocupação contínua. O CAB-LA, administrado mensalmente ou a cada dois meses, pode ser substancialmente mais eficaz que a PrEP oral na prevenção da aquisição do HIV e na transmissão vertical, além de potencialmente reduzir a incidência de HIV a nível populacional (Sahloff et al., 2022; Fairlie et al., 2023; Johnson et al., 2024; Patel et al., 2024).

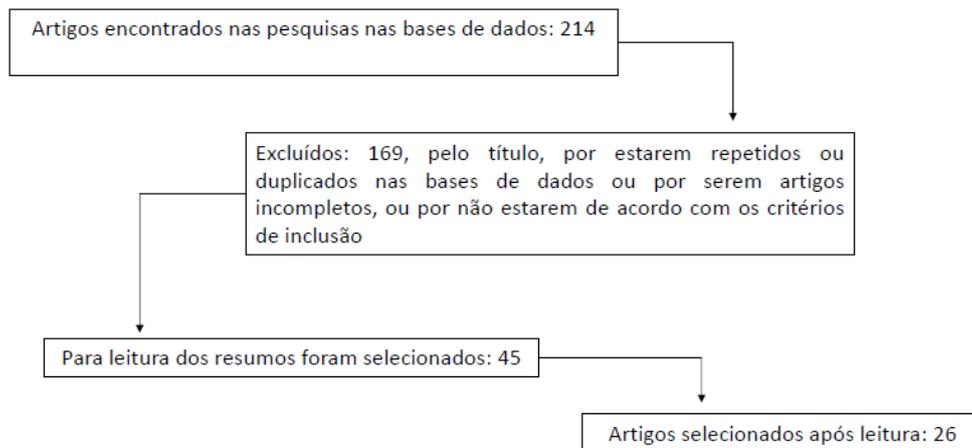
No entanto, o uso de CAB-LA como PrEP nas gestantes é algo relativamente novo e até agora existem poucos estudos avaliando a segurança do uso nessa situação. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre a segurança da administração do CAB-LA nas gestantes no uso da PrEP.

2. Metodologia

A Metodologia Científica é importante para que um estudo tenha aceitação pela comunidade acadêmica e científica internacional e, ter reprodutibilidade dos resultados (Pereira et al., 2018). A metodologia deste estudo é a de revisão narrativa que é um tipo de revisão mais simples e com menos

requisitos (Rother, 2007; Casarin et al., 2020; Cavalcante & Oliveira, 2020) e, envolveu a realização de uma busca abrangente nas bases de dados eletrônicas National Library of Medicine (PubMed), Scopus, Embase, Web of Science, Scielo e sites oficiais. Os critérios de inclusão abrangeram estudos que envolvessem gestantes, focando no uso de cabotegravir como profilaxia pré-exposição ao HIV, e foram restritos aos idiomas inglês e português. A pesquisa encontrou artigos publicados entre os anos 2018 e 2024, incluindo revisões, estudos experimentais, ensaios clínicos, relatos de caso e dados epidemiológicos. A busca foi elaborada com os descritores "pregnant", "gravidez", "cabotegravir" e "PrEP". O processo de seleção dos estudos incluiu a triagem de títulos e resumos, seguida pela análise completa dos textos para garantir a relevância e a qualidade das informações. A extração e análise dos dados foram conduzidas para identificar padrões e conclusões sobre a eficácia e segurança do cabotegravir na profilaxia pré-exposição ao HIV em gestantes, com a avaliação da qualidade dos estudos para garantir a validade e confiabilidade dos resultados. Ao todo, foram utilizadas 26 referências bibliográficas para esta revisão da literatura, conforme Figura 1.

Figura 1 – Filtragem dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

O tratamento do HIV durante a gravidez é essencial, mas mulheres grávidas são frequentemente excluídas dos testes de novos antirretrovirais. Isso resulta em medicamentos licenciados sem dados específicos de segurança para essa população. Além disso, há um atraso médio de seis anos entre o licenciamento de novos medicamentos e a obtenção de dados farmacocinéticos na gravidez. No caso do CAB-LA para PrEP, os dados sobre seu uso durante a gravidez ainda são limitados, apesar de sua eficácia e boa tolerabilidade comprovadas em adultos não grávidas. As concentrações do CAB podem persistir por até 12 meses após a última dose, e, embora os inibidores de integrase, como o CAB-LA, façam parte de todos os regimes de tratamento recomendados para adultos não grávidas devido à sua potência, alta barreira à resistência e boa tolerabilidade, ainda não há dados suficientes para recomendar seu uso durante a gravidez. Dados farmacocinéticos de três participantes que engravidaram durante ensaios clínicos com antirretrovirais de ação prolongada demonstraram que a exposição ao CAB persistiu ao longo de toda a gravidez, mesmo após a interrupção das injeções de ação prolongada e a transição para o tratamento antirretroviral oral, com uma eliminação semelhante à observada em participantes não grávidas (Brooks et al., 2023; Fairlie et al., 2023).

Atualmente, há informações limitadas sobre a segurança do uso do CAB-LA para PrEP em mulheres que engravidam enquanto recebem o CAB-LA. A farmacocinética do CAB-LA revela uma exposição prolongada ao medicamento em níveis terapêuticos, mesmo após a descontinuação das injeções. Estudos mostram que a meia-vida terminal da formulação de CAB-LA varia de 25 a 40 horas, com uma fase de cauda que pode se estender por mais de um ano. Em um estudo, aproximadamente um quarto dos homens e 60% das mulheres ainda apresentavam concentrações detectáveis de CAB no sangue até 52 e 60 semanas após a última injeção. Notavelmente, 42% das mulheres tinham concentrações mensuráveis de CAB até 76 semanas após a última dose. A meia-vida geométrica foi mais longa em mulheres (60,4 dias) do que em homens (45,3 dias), com um tempo significativamente mais longo para a concentração de CAB diminuir abaixo do limite de detecção em mulheres. A extensa meia-vida do CAB-LA representa desafios únicos quando usado como PrEP em mulheres com potencial reprodutivo, pois níveis significativos de CAB podem estar presentes no momento da concepção e durante o primeiro trimestre da gravidez. Estes dados sublinham a necessidade de aconselhamento pré-concepcional detalhado para mulheres em potencial reprodutiva que consideram o CAB-LA para PrEP, com ênfase na necessidade de métodos contraceptivos confiáveis se o CAB-LA for utilizado (Sahloff et al., 2022).

Em um estudo de Johnson et al. (2024), foi estendida uma modelagem previamente desenvolvida do HIV e da PrEP na África do Sul para avaliar o impacto de diferentes opções de PrEP nas mulheres grávidas e lactantes. Três cenários foram analisados: apenas PrEP oral, apenas CAB-LA, e a escolha entre oral e CAB-LA, comparados com um cenário base sem PrEP. Os resultados indicaram que, sem PrEP, seriam esperados 1,31 milhões de novas infecções entre 2025 e 2035, incluindo 100 mil em mulheres grávidas e lactantes. O uso exclusivo de PrEP oral reduziu as infecções em 1,2% a 8,6% em diferentes categorias,

enquanto o CAB-LA mostrou reduções mais significativas, variando de 6,1% a 41,2%, dependendo da categoria de infecção. O cenário com escolha entre oral e CAB-LA proporcionou reduções semelhantes às do CAB-LA exclusivo. Embora os dados de segurança para o CAB-LA ainda sejam limitados, não há evidências preliminares sugerindo a necessidade de ajustes de dose ou preocupações adicionais de segurança durante a gravidez (Johnson et al., 2024).

Um estudo de Atoyebi et al. (2024), simulou através da modelagem farmacocinética de base fisiológica (PBPK) os regimes de dosagem aprovados durante a gravidez e explorou se a concentração mínima (C_{min}) do CAB se mantém acima do nível alvo de 664 ng/mL. Para tal, um modelo PBPK para adultos foi validado utilizando dados clínicos de CAB-LA em adultos não grávidas, que foi então ajustado para incorporar as alterações metabólicas e fisiológicas induzidas pela gravidez. A disposição do CAB-LA administrado mensal e bimestralmente foi simulada em diferentes trimestres de gestação, e a exposição fetal também foi estimada. Como resultado, a C_{min} prevista na 12ª semana para o CAB-LA administrado mensalmente permaneceu acima de 664 ng/mL durante a gravidez, mas caiu abaixo da meta em 0,5% da população grávida no terceiro trimestre com a administração bimestral. As medianas previstas das proporções de sangue do cordão umbilical para o sangue materno para o CAB foram de 1,71 (variação de 1,55-1,79) entre as semanas 38 e 40. Com este estudo, os autores sugerem que o CAB-LA administrado mensalmente poderia manter a eficácia antiviral durante toda a gravidez, mas a administração bimestral pode exigir uma avaliação clínica cuidadosa (Atoyebi et al., 2024).

Em estudo com coelhas grávidas, o CAB foi administrado por via oral em doses de 0, 30, 500 ou 2.000 mg/kg/dia, do 7º ao 19º dia de gestação, sem apresentar toxicidade fetal associada. Da mesma forma, em ratas grávidas tratadas com doses orais de CAB de 0, 0,5, 5 e 1.000 mg/kg/dia, do 0º ao 17º dia de gestação, não foram observados efeitos adversos significativos na viabilidade fetal ou na presença de malformações. Contudo, a dose mais alta de 1.000 mg/kg/dia resultou em uma leve redução no peso fetal. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, ratas grávidas receberam CAB por via oral em doses de 0, 0,5, 5 ou 1.000 mg/kg/dia, do 6º dia de gestação até o 21º dia de lactação. A dose elevada, equivalente a 28 vezes a dose recomendada para humanos, provocou atraso no início do parto, aumento da taxa de natimortos e maior mortalidade neonatal no 4º dia de lactação, sugerindo que altas concentrações de CAB estão associadas a efeitos tóxicos reprodutivos em modelos animais (FDA, 2022).

Um estudo de Pencolé et al. (2020), verificou a transferência materno-fetal de CAB. Esta transferência foi avaliada utilizando um modelo de cotilédone humano duplamente perfundido *ex-vivo* com circuito aberto. O CAB foi adicionado a um perfusato materno contendo 2 g/l de albumina humana e antipirina para validação da viabilidade do cotilédone, com a perfusão realizada por até 90 minutos. Para o CAB, a mediana das concentrações nos compartimentos materno e fetal foi, respectivamente, 550 ng/ml e 48 ng/ml, resultando em uma proporção materno-fetal de 10% e um índice de depuração de 22%. O índice mediano de acumulação de cotilédones foi de 10%. A transferência placentária foi significativamente menor para o CAB em comparação com outras terapias antirretrovirais como o dolutegravir, embora ambos os antirretrovirais tenham mostrado acumulação no lóbulo placentário. A baixa transferência placentária pode limitar o potencial de toxicidade fetal e a eficácia para reduzir a transmissão vertical do HIV durante o parto. A alta ligação às proteínas plasmáticas, como a albumina, pode também influenciar a menor transferência através da placenta. A transferência placentária do dolutegravir é relativamente alta, com uma proporção fetal-materna variando entre 34% e 60%, destacando uma diferença significativa em comparação com o CAB (Pencolé et al., 2020).

Durante os ensaios clínicos da Fase 3 patrocinados pela ViiV HEALTHCARE, 594 mulheres com potencial reprodutivo foram expostas a CAB, tanto na formulação oral quanto na de ação prolongada. As dosagens de CAB foram descontinuadas após a detecção de gravidez, mas a amostragem farmacocinética continuou trimestralmente por 52 semanas. Entre 13 gestações relatadas (4 com CAB oral e 9 com CAB-LA), 4 resultaram em nascidos vivos, 5 foram interrompidas eletivamente e 4 resultaram em aborto espontâneo precoce, sem casos de defeitos congênitos. Três mulheres infectadas pelo HIV, que receberam injeções mensais de CAB-LA, engravidaram e tiveram nascidos vivos. Todas estavam virológicamente suprimidas, e as concentrações residuais de CAB permaneceram detectáveis durante a gravidez e o pós-parto (Patel et al., 2020).

Smith et al. (2022) analisaram as consequências da exposição a inibidores de transferência de cadeia de integrase (InSTIs) em duas linhas de células-tronco embrionárias humanas (hESC), observando marcadores de pluripotência, diferenciação precoce e saúde celular, além de avaliar reabsorções fetais em camundongos grávidas. Os resultados mostraram que, em concentrações subterapêuticas, InSTIs de segunda geração como bictegravir, cabotegravir e dolutegravir diminuíram a pluripotência das hESCs e desregularam genes relacionados à diferenciação. Em concentrações terapêuticas, o bictegravir causou morte significativa de hESCs e reabsorções fetais. Por outro lado, o raltegravir, um InSTI de primeira geração, não apresentou toxicidade nas hESCs em nenhuma concentração testada. Estes achados sugerem que a exposição a certos InSTIs, mesmo em níveis subterapêuticos, pode induzir efeitos adversos tanto em hESCs quanto em modelos animais, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre a segurança e o impacto desses medicamentos no desenvolvimento embrionário e a longo prazo após exposição *in utero* (Smith et al., 2022).

Zizioli et al. (2023) realizaram um estudo sobre os efeitos da exposição ao CAB durante o desenvolvimento. Foram avaliados embriões de peixe-zebra, usando concentrações que variaram de subterapêuticas até 25 vezes a concentração máxima humana (C_{max}). Embora o CAB não tenha causado defeitos morfológicos graves em doses baixas, concentrações mais altas resultaram em edema pericárdico, diminuição dos batimentos cardíacos, atraso no crescimento e redução na taxa de eclosão. Mesmo em doses subterapêuticas, foi observada uma diminuição na locomoção, sugerindo possíveis efeitos na integridade do sistema nervoso, apoiados pela diminuição da expressão de genes cruciais para a neurogênese em áreas específicas do cérebro. Esses resultados indicam que CAB pode influenciar negativamente a neurogênese em embriões de peixe-zebra e sugere-se um acompanhamento a longo prazo de bebês expostos ao cabotegravir durante a gestação para avaliação de possíveis impactos neurológicos (Zizioli et al., 2023).

A gravidez pode alterar a farmacocinética dos medicamentos antirretrovirais, influenciando diversos aspectos do seu metabolismo e eficácia. Mudanças na absorção dos medicamentos podem ocorrer devido ao aumento do pH gástrico ou à redução da motilidade intestinal. Além disso, alterações hemodinâmicas durante a gestação podem levar a um aumento do volume plasmático e alterações na perfusão tecidual, afetando o volume de distribuição e a depuração dos fármacos. As concentrações de proteínas séricas também podem variar, impactando a fração livre dos medicamentos. Ademais, os níveis hormonais elevados na gravidez podem modificar a expressão de enzimas metabolizadoras, como UDP-glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1) e citocromo P450 (CYP) 3A4, o que pode resultar em uma maior depuração aparente e mudanças na exposição aos inibidores da integrase do HIV. Embora o CAB, um substrato da P-gp, tenha sua absorção oral potencialmente influenciada pela gravidez, essa questão não se aplica à formulação injetável. O CAB possui alta ligação às proteínas plasmáticas (99%) e é metabolizado principalmente por glucuronidação via UGT1A1 e UGT1A9. A atividade dessas enzimas pode aumentar durante a gravidez devido aos níveis elevados de progesterona, cortisol e estradiol, e a depuração hepática pode ser elevada devido à maior expressão dos transportadores hepáticos da P-gp. Esses processos podem impactar a farmacocinética do CAB, resultando em uma exposição reduzida ao medicamento (van der Galiën et al., 2019).

4. Considerações Finais

Em conclusão, a PrEP com CAB-LA oferece uma importante alternativa para a prevenção do HIV, especialmente em populações de alto risco. No entanto, a evidência limitada sobre a segurança e eficácia do CAB-LA durante a gravidez destaca a necessidade urgente de estudos adicionais que incluam essa população. A persistência de concentrações terapêuticas de CAB-LA após a descontinuação das injeções, bem como as alterações farmacocinéticas induzidas pela gravidez, representa desafios clínicos que precisam ser cuidadosamente monitorados e abordados.

A baixa transferência placentária do CAB, aliada aos possíveis efeitos adversos observados em estudos com modelos animais e humanos, reforça a importância de um aconselhamento pré-concepcional detalhado e do uso de métodos contraceptivos confiáveis para mulheres em idade reprodutiva que consideram o uso do CAB-LA. Até que dados mais robustos estejam disponíveis, o uso do CAB-LA durante a gravidez deve ser cauteloso, e a decisão de continuar ou interromper o tratamento deve ser feita de forma individualizada, levando em consideração os potenciais benefícios e riscos.

Trabalhos futuros devem priorizar estudos clínicos que avaliem a segurança e eficácia do CAB-LA em gestantes, com foco nas alterações farmacocinéticas específicas dessa fase e seus impactos no perfil de segurança materno-fetal. Além disso, é fundamental investigar a longo prazo os efeitos do uso contínuo do CAB-LA em mulheres que engravidaram durante o tratamento, assim como explorar alternativas para mitigar a persistência das concentrações terapêuticas após uma interrupção. Estudos que investiguem interações entre o CAB-LA e diferentes métodos contraceptivos também são necessários para melhorar a segurança do uso da PrEP em mulheres em idade reprodutiva.

Referências

- Atoyebi, S., Bunglawala, F., Cottura, N., Grañana-Castillo, S., Montanha, M. C., Olagunju, A., Siccardi, M., & Waitt, C. (2024). Physiologically-based pharmacokinetic modelling of long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine in pregnancy. *British journal of clinical pharmacology*, 10.1111/bcp.16006. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bcp.16006>
- Atta, M. G., De Seigneux, S., & Lucas, G. M. (2019). Clinical Pharmacology in HIV Therapy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 14(3), 435–444. <https://doi.org/10.2215/CJN.02240218>
- Brooks, K. M., Scarsi, K. K., & Mirochnick, M. (2023). Antiretrovirals for Human Immunodeficiency Virus Treatment and Prevention in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 50(1), 205–218. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.10.013>
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health/Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10 (5). DOI: <https://doi.org/10.15210/jonah.v10i5.19924>
- Cavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Rev.* 26 (1). <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>
- CDC. (2024). Unintended Pregnancy. <https://www.cdc.gov/reproductive-health/hcp/unintended-pregnancy/index.html>
- Chen, X., Li, J., Kou, L., Xie, X., Wei, D., & Li, Y. (2023). Efficacy and safety of long-acting cabotegravir versus oral tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine as HIV pre-exposure prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*, 33(4), e2460. <https://doi.org/10.1002/rmv.2460>
- Durham, S. H., Milam, A., Waer, D., & Chahine, E. B. (2023). Cabotegravir: The First Long-Acting Injectable for HIV Preexposure Prophylaxis. *The Annals of pharmacotherapy*, 57(3), 306–316. <https://doi.org/10.1177/10600280221102532>
- Fairlie, L., Lavies, D., Kalk, E., Mhlongo, O., Patel, F., Technau, K. G., Mahtab, S., Moodley, D., Subedar, H., Mullick, S., Sawry, S., & Mehta, U. (2023). Safety surveillance for PrEP in pregnant and breastfeeding women. *Frontiers in reproductive health*, 5, 1221101. <https://doi.org/10.3389/frph.2023.1221101>
- Food and Drug Administration. (2022). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Integrase. Inhibitors. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212888s0001b1.pdf
- Global Health Policy. (2024). The Global HIV/AIDS Epidemic. <https://www.kff.org/global-health-policy/fact-sheet/the-global-hiv-aids-epidemic/>

- Johnson, L. F., Myer, L., Jamieson, L., Meyer-Rath, G., Delany-Moretlwe, S., & Joseph Davey, D. (2024). The potential benefits of long-acting injectable cabotegravir in pregnant and breastfeeding women and their infants. *AIDS (London, England)*, 38(4), 589–594. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003803>
- Kemnic, TR e Gulick, PG. (2022). HIV Antiretroviral Therapy. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/livros/NBK>
- Ministério da Saúde. (2024). Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hiv-aids/tratamento>
- Organização Mundial da Saúde. (2021). Consolidated guidelines on hiv prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
- Patel, P., Thiagarajah, S., Ford, S L, Margolis, D A, Romach, B., Baker, M., Sutton, K., Harrington, C., Shaefer, M., Spreen, W R, Smith, K Y, & Vannappagari, V. (2020, 8 - 11 march). Cabotegravir pharmacokinetic tail in pregnancy and neonatal outcomes. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*.
- Patel P., Thiagarajah, S., Ford S L, Margolis, D A, Romach B., Baker M., Sutton, K., Harrington, C., Shaefer M., Spreen, W R, Smith, K Y, & Vannappagari V. (2024, 10 - 13 march) Cabotegravir pharmacokinetic tail in pregnancy and neonatal outcomes. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*.
- Pencolé, L., Lê, M. P., Bouchet-Crivat, F., Duro, D., Peytavin, G., & Mandelbrot, L. (2020). Placental transfer of the integrase strand inhibitors cabotegravir and bictegravir in the ex-vivo human cotyledon perfusion model. *AIDS (London, England)*, 34(14), 2145–2149. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002637>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Prather, C., & Jeon, C. (2022). Cabotegravir: The first long-acting injectable for HIV pre-exposure prophylaxis. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 79(21), 1898–1905. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac201>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta paul. enferm.* 20 (2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Sahloff, E. G., Hamons, N., Baumgartner, K., & Duggan, J. M. (2022). Is Long-acting Cabotegravir a Pre-exposure Prophylaxis Option for Women of Childbearing Potential?. *Open forum infectious diseases*, 9(7), ofac230. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac230>
- Smith, M. R., Mohan, H., Ajaykumar, A., Hsieh, A. Y. Y., Martineau, L., Patel, R., Gadawska, I., Sherwood, C., Serghides, L., Piret, J. M., & Côté, H. C. F. (2022). Second-Generation Human Immunodeficiency Virus Integrase Inhibitors Induce Differentiation Dysregulation and Exert Toxic Effects in Human Embryonic Stem Cell and Mouse Models. *The Journal of infectious diseases*, 226(11), 1992–2001. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac386>
- UNAIDS. (2024). Estatísticas. <https://unaids.org.br/estatisticas/>
- van der Galiën, R., Ter Heine, R., Greupink, R., Schalkwijk, S. J., van Herwaarden, A. E., Colbers, A., & Burger, D. M. (2019). Pharmacokinetics of HIV-Integrase Inhibitors During Pregnancy: Mechanisms, Clinical Implications and Knowledge Gaps. *Clinical pharmacokinetics*, 58(3), 309–323. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0684-z>
- Zizioli, D., Zanella, I., Mignani, L., Degli Antoni, M., Castelli, F., & Quiros-Roldan, E. (2023). Cabotegravir Exposure of Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos Impacts on Neurodevelopment and Behavior. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 1994. <https://doi.org/10.3390/ijms24031994>