

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dolutegravir e desfechos de gestação entre mulheres que receberam antirretrovirais no Brasil: um estudo Nacional

Pesquisador: Beatriz Grinsztejn

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 3

CAAE: 91846618.0.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.813.052

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1161269.pdf".

INTRODUÇÃO

Em 18 de maio de 2018, com base nos primeiros resultados de um estudo prospectivo em Botswana, a Organização Mundial da Saúde e a Agência de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) emitiram um comunicado acerca de possíveis defeitos do tubo neural (DTN) em bebês nascidos de mães que estavam em uso de esquemas antirretrovirais contendo DTG no momento da concepção. A potencial associação entre a exposição à DTG no momento da concepção e a DTN é agora reconhecida como uma emergência de saúde pública com graves consequências para os indivíduos vivendo com HIV e para a política de HIV/AIDS de forma global. A segurança da terapia antirretroviral (TARV) durante a gestação e na concepção é de importância fundamental para a saúde pública e foi avaliada em vários estudos. Muitos desses estudos mostraram repetidamente que não há diferença nas taxas de malformações congênitas entre as mulheres que recebem TARV

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 2.813.052

durante a gravidez, inclusive durante o primeiro trimestre, em comparação com a população geral (1-4). Entretanto, as limitações desses estudos incluíram aquelas inerentes à avaliação estatística de um evento raro e da comparação das taxas de defeitos congênitos com aquelas que ocorreram em populações e mulheres não infectadas pelo HIV (5). É importante ressaltar que as mulheres em TARV no momento da concepção têm menor risco de transmissão perinatal do HIV a seus bebês e estima-se que 1,5 milhão de mulheres em uso de TARV engravidam a cada ano (6,7). Em 2016, a Organização Mundial de Saúde incluiu esquemas de TARV baseados em DTG como um dos esquemas antirretrovirais preferenciais de primeira linha e desde então o uso de DTG está aumentando rapidamente em muitos lugares do mundo (8). O governo brasileiro incorporou o DTG como base do esquema antirretroviral de primeira linha em janeiro de 2017. Até janeiro de 2018, 55.436 pessoas vivendo com HIV (PLHIV) no Brasil haviam iniciado DTG, incluindo 9.187 mulheres entre as idades de 13-45 anos. Os DTN incluem os defeitos congênitos no cérebro e na medula espinhal, a iniencefalia, anencefalia, encefalocele, meningocele, mielomeningocele e espinha bífida e são causados pela falha do tubo neural em fechar durante o desenvolvimento embrionário (9). Os DTN cerebrais, em particular, estão associados à perda fetal, natimortalidade e mortalidade neonatal. No Brasil, os DTN são raros e estima-se que ocorram em 0,06% de todos os nascimentos, segundo dados recentes (10). Os DTN foram associados a fatores genéticos de risco, idade materna, sexo do bebê, uso de medicamentos antiepilépticos pela mãe e deficiência materna de ácido fólico. No Brasil, a farinha é fortificada com ácido fólico e o ácido fólico suplementar é recomendado para todas as gestantes (10). Entretanto, a suplementação com ácido fólico na época da concepção e durante a gestação é de aproximadamente 30% no Brasil e é menos frequente entre mulheres com pior situação socioeconômica, menor escolaridade e poucas consultas de pré-natal (11,12). Assim, estudos sobre DTN entre mulheres no Brasil devem levar em conta confundidores demográficos e sociais associados à suplementação com ácido fólico. Futuras investigações, validação e caracterização de um vínculo independente entre o uso materno de DTG e DTN é uma emergência de saúde pública, particularmente no Brasil. O Ministério da Saúde (MS) brasileiro oferece acesso universal à TARV para PVHIV desde 1996. Com acesso a um banco de dados de distribuição de TARV (SICLOM), dados sobre gestantes com HIV (SINAN), registro de mortalidade e registro de nascidos vivos nacionais (SINASC), os líderes do Ministério da Saúde já identificaram entre janeiro de 2017 e maio de 2018, 363 mulheres que vivem com o HIV que se encontravam em uso de DTG no momento da concepção. Como mostra a Figura 1, essas mulheres estão localizadas em todos os estados do país. Dados iniciais obtidos de 363 mulheres, mostraram que houve 78 nascidos vivos, dois natimortos e oito abortos. Nenhum defeito ao nascimento foi

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 2.813.052

relatado até o momento. A utilização desses bancos de dados nacionais de alta qualidade, juntamente com a investigação de casos, fornecerá um exame robusto da potencial associação de DTG e DTN, bem como uma avaliação detalhada de fatores de pacientes, laboratoriais e diagnósticos para identificar aquelas mulheres com HIV que receberam DTG com maior risco de resultados ruins na gravidez. Os resultados deste estudo não apenas fornecerão informações de saúde pública urgentemente necessárias para a política de HIV no Brasil e a estratificação e aconselhamento de risco de pacientes, mas também gerarão dados preliminares para investigar os fundamentos biológicos das associações encontradas.

HIPÓTESE

Confirmar se o uso de Dolutegravir em mulheres grávidas é um fator de risco na formação do tubo neural.

METODOLOGIA

A etapa inicial para examinar uma potencial relação entre o DTG e os desfechos da gravidez já foi realizada pelo Ministério da Saúde ao vincular as bases de dados nacionais de distribuições de TARV (que incluem informações atualizadas sobre o estado da gravidez), mortalidade (para identificação de natimortos) e nascidos vivos. O banco de dados nacional brasileiro sobre nascidos vivos, SINASC, coleta informações detalhadas em todas as maternidades e partos domiciliares no país, incluindo características maternas (idade, estado civil, escolaridade, número de consultas pré-natais, número de gestações anteriores) e características da criança, incluindo peso ao nascer e detecção de anomalia congênita. A completude dos dados do SINASC é muito alta na maioria das regiões do país (13-15). Os dados do SINASC têm sido usados para examinar as tendências populacionais em DTN, conforme definido acima (10). Para o objetivo 1 do estudo, usaremos a ligação dos bancos de dados Ministério da Saúde acima referidos para realizar um estudo de caso-controle incluindo mulheres em TARV no momento da concepção e DTNs. Identificaremos todos os casos de DTN no SINASC (para nascidos vivos) e o banco de dados de mortalidade (para natimortos) de 2015-2017 entre mulheres vivendo com HIV e que estavam recebendo TARV. Também iremos identificar uma população controle de crianças sem DTN nascidas de mulheres com HIV em TARV durante o mesmo período. Vamos revisar os dados do SICLOM para confirmar qual o esquema de TARV as mulheres receberam no momento da concepção e utilizaremos a regressão logística, controlando o ano da gravidez, para responder às mudanças temporais nas diretrizes de TARV, para examinar o risco de DTNs associados à exposição ao DTG na concepção.

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 2.813.052

Nas sub-análises, estratificaremos as mulheres em esquemas nãoDTG com efavirenz (EFV) e raltegravir (RAL), outro esquema preferencial para gestantes após 14 semanas de gestação no Brasil. Também vamos comparar as chances de DTN pelo tempo de exposição à TARV (na concepção ou mais tarde na gravidez) nas sub-análises. Além das 363 mulheres que receberam DTG no momento da gravidez em 2017-2018, 1.959 mulheres receberam TARV não-DTG (EFV = 1,749 e RAL = 210) no momento da concepção e 4.470 mulheres receberam TARV não-DTG (EFV = 3.320 e RAL = 1.259) em qualquer momento da gestação em 2015-2018 no Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

1: Estimar o risco de defeitos do tubo neural (DTN) em lactentes nascidos de mulheres em uso de esquemas antirretrovirais contendo e não contendo dolutegravir (DTG) no momento da concepção utilizando as bases de informação e saúde relacionadas, caso-controle, e metodologias de coorte observacionais.

2: Examinar os fatores clínicos e do paciente associados ao risco de DTN em lactentes nascidos de mulheres infectadas pelo HIV utilizando esquemas antirretrovirais contendo DTG no momento da concepção.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Existem riscos mínimos envolvidos na pesquisa. Todos os esforços serão dirigidos pela equipe da pesquisa para resguardar a privacidade dos participantes. Na etapa de campo serão coletadas as informações adicionais da ficha de investigação, desenvolvida em REDCap, a partir do uso de tablets. Todos os dados armazenados nos tablets serão automaticamente apagados dos mesmos, após sincronização programada com os computadores (servidores) do Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, utilizando-se criptografia de dados para o transporte dessas informações e permissão para acesso aos dados. Desse modo, todos os dados estarão armazenados ao final do processo em um banco de dados seguro, nos servidores do Ministério da Saúde. O banco de dados estruturado para análise de dados pelo Ministério da Saúde, Fiocruz e a Universidade de Vanderbilt não conterá a identificação nominal dos voluntários de pesquisa, e qualquer publicação advinda da pesquisa não permitirá a identificação dos mesmos. O REDCap

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 2.813.052

garante que somente usuários autorizados, com privilégios concedidos para isso, possam vir a exportar dados do projeto, de várias maneiras e em diversos formatos. O sistema contém ferramentas próprias e avançadas que permitem a geração segura de dados dos participantes. Isso é obtido a partir da configuração que será realizada para exportação de dados no próprio REDCap, com esse objetivo específico. O REDCap aplica métodos internos de não identificação de sujeitos de pesquisa, que podem assim assegurar a privacidade dos participantes, visto que os mesmos não poderão ser identificados ,em qualquer processo de análise estatística que venha ser realizado, a partir de uma base de dados gerada com esses cuidados.

BENEFÍCIOS

É possível que o paciente não obtenha um benefício direto pela sua participação nesta pesquisa. Os resultados que serão obtidos neste projeto de pesquisa poderão ser de utilidade para gestantes em uso de antirretrovirais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto desenhado a fim de responder uma emergência sanitária. Inicialmente será realizado estudo caso-controle nas bases de dados do MS (SICLOM, SINAN, SINASC) identificarão as mulheres que estavam em uso de TARV no momento da concepção e também identificarão as crianças COM defeitos no tubo neural e SEM defeitos no tubo neural nascidas de mulher com HIV em uso de TARV no período de 2015 a 2017. Após será realizada uma coorte retrospectiva a fim de coletar dados de registros médicos nos 3 locais de atendimento (serviços de acompanhamento de indivíduos vivendo com HIV, pré-natal e maternidades) de cada município. Esses dados serão coletados por profissionais treinados pelo Ministério da Saúde.

Patrocinador: Ministério da Saúde.

País de origem: Brasil.

NÃO haverá coleta e armazenamento de amostras biológicas.

*Orçamento - Valor total estimado para o estudo: R\$ 1.102.178,00

*Cronograma do estudo:

MÊS 1: finalização do desenvolvimento dos instrumentos de coleta de dados e da estrutura da base de dados no REDCap, aquisição e preparação dos tablets para coleta de dados, contratação e treinamento da equipe que vai operacionalizar a coleta de dados nos prontuários, realização de videoconferência com as Coordenações de

HIV/AIDS dos Estados e Municípios envolvidos, início da coleta de dados;

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.813.052

MÊS 2 E 3: conclusão do levantamento de dados, realização do controle de qualidade dos dados, completar análise de dados do estudo de coorte observacional e realize um estudo de caso-controle a partir do relacionamento das bases, contabilizando o possível subestimado potencial;

MÊS 4 E 5: Apresentar os resultados em congresso e preparar os resultados para publicação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de resposta ao parecer pendente nº 2.793.769 emitido pela Conep em 02/08/2018:

1. Quanto à solicitação de dispensa do TCLE:

i. Na página 4 de 10 do documento "Projeto_DTG_18_jun_2018.doc" lê-se: "A depender da completude dos dados, pode ser necessário realizar entrevistas com as mulheres de forma presencial ou por Skype, com ajuda das equipes das Secretarias Municipais de Saúde."

ii. No entanto, na carta resposta ao CEP lê-se "2.2 - Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa: 30. Resposta: houve um equívoco na inserção do número de pessoas a serem abordadas pessoalmente. O projeto será realizado de maneira retrospectiva por meio dos registros médico. Não haverá coleta de dados presencialmente com os voluntários de pesquisa. O dado foi corrigido na PB."

iii. Na página 4 de 10, do documento "Projeto_DTG_18_jun_2018.doc" lê-se: "Coletaremos sistematicamente dados detalhados dos registros médicos de todas as mulheres incluídas. Após um treinamento padronizado no Ministério da Saúde, técnicos treinados no protocolo em de cada estado do país coletarão dados de registros médicos nos três locais onde foi realizado atendimento clínico: (1) serviços de acompanhamento de indivíduos vivendo com HIV, (2) pré-natal e (3) maternidades. A coleta de dados incluirá informações sobre: dados demográficos (idade, estado civil, educação, raça, endereço), histórico do HIV (incluindo data do diagnóstico e doenças

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.813.052

prévias relacionadas à AIDS), presença de comorbidades (incluindo outras doenças infecciosas e não infecciosas), comorbidades e medicamentos incluindo antiepiléticos), antecedentes obstétricos (todas as gestações anteriores e seus desfechos), histórico do pré-natal (data da última menstruação ou data estimada da concepção por ultrassonografia, idade gestacional no início do acompanhamento prenatal, frequência de visitas, uso de suplementação com ácido fólico, resultados de todas as ultrassonografias, ganho de peso durante a gestação e diagnósticos sorológicos e clínicos de infecções, incluindo zika, sífilis, hepatite viral, chikungunya, toxoplasmose e dengue); dados comportamentais (uso prévio e atual de drogas, álcool e outras substâncias) e desfechos da gestação (idade gestacional no final da gravidez, aborto espontâneo, natimortos, complicações no parto, escores APGAR, peso ao nascer e todas as anomalias congênitas incluindo DTN). Os dados laboratoriais maternos de HIV, como contagens de células CD4 e testes de carga viral do HIV, serão obtidos do banco de dados nacional do SISCEL e os regimes de TARV, datas de início e término serão obtidos da SILCOM.”

iv. No item “Propõe dispensa do TCLE?” os pesquisadores registraram “SIM” e apresentam como justificativa “É um estudo de coleta de dados retrospectivo”. Desta forma, solicita-se:

1.1. esclarecimento e adequação no projeto de pesquisa em relação às incongruências identificadas nos documentos postados na Plataforma Brasil;

RESPOSTA: Identificamos a incongruência. A realização de entrevista de forma presencial foi erroneamente descrita no projeto. O projeto, versão 1.1, foi anexado na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. nos casos de entrevista e coleta de dados em prontuário médicos, deve ser apresentado o TCLE para análise ética (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.g). Salienta-se que o TCLE é um documento no qual o pesquisador comunica ao possível participante ou responsável como será a pesquisa para a qual está sendo convidado, fornecendo as informações necessárias para decidir livremente se quer participar ou não do estudo (capítulo IV da Resolução CNS Nº 466 de 2012).

RESPOSTA: O item supracitado na Norma Operacional CNS no. 001 de 2013 faculta ao pesquisador

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.813.052

solicitar dispensa do TCLE, quando justificada, ao responsável pelo Sistema CEP/CONEP. O presente projeto propõe investigar a associação entre uma malformação congênita (defeito de tubo neural), de elevada morbimortalidade, e o Dolutegravir (DTG), medicação antirretroviral de excelência, considerada nos esquemas de primeira linha para tratamento da infecção pelo HIV. Para responder tal lacuna, a presente pesquisa avaliará os casos de mulheres expostas ao DTG durante a concepção (estimados em 363 pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais - DIAHV, do Ministério da Saúde) e mulheres expostas a outros antirretrovirais durante a concepção. Sendo assim, a pesquisa envolverá número elevado de gestantes, que, uma vez requerendo necessidade de aplicação de TCLE, aumentaria sobremaneira o tempo de execução do projeto. Considerando que: 1) os dados serão obtidos apenas a partir de prontuários médicos e não de entrevista com pacientes 2) trata-se de uma emergência em saúde pública; e 3) o atraso na obtenção de respostas acuradas para a questão impacta diretamente nas recomendações para atenção às mulheres vivendo com HIV com possibilidade de engravidar.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto à solicitação de dispensa de carta de anuência dos serviços de saúde das secretarias dos municípios e de análise ética por parte de outros, solicita-se apresentar termo de anuência e ciência autorizando a realização da pesquisa, assinado pelo gestor máximo do programa nacional de HIV/AIDS do Ministério da Saúde.

RESPOSTA: Envio em anexo o termo de anuência e ciência do DIAHV, do Ministério da Saúde.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.813.052

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1161269.pdf	07/08/2018 14:51:08		Aceito
Outros	resposta_parecer_CONEP_2793769_copiar_colar.docx	07/08/2018 14:44:28	Tânia Krstic	Aceito
Outros	resposta_parecer_CONEP_2793769assinado.pdf	07/08/2018 14:43:33	Tânia Krstic	Aceito
Outros	carta_anuencia_DIAHV_MS.pdf	07/08/2018 14:42:58	Tânia Krstic	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_v1_1_06ago2018_limpo_copiar_colar.pdf	07/08/2018 14:42:35	Tânia Krstic	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_v1_1_06ago2018_marcado_copiar_colar.pdf	07/08/2018 14:42:14	Tânia Krstic	Aceito
Outros	Termo_compromisso_responsabilidade_copiar_colar.doc	05/07/2018 11:18:09	Tânia Krstic	Aceito
Outros	Termo_compromisso_responsabilidadeassinado.pdf	05/07/2018 11:17:49	Tânia Krstic	Aceito
Outros	Resposta_parecer_2733751_copiar_colar.docx	05/07/2018 11:17:34	Tânia Krstic	Aceito
Outros	Resposta_Parecer_2733751assinado.pdf	05/07/2018 11:17:17	Tânia Krstic	Aceito
Outros	oficio2214_2018_SVS_MS.pdf	05/07/2018 08:55:06	Tânia Krstic	Aceito
Outros	oficio15_2018_DIAHV_SVS_MS.pdf	05/07/2018 08:54:24	Tânia Krstic	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_DTG_gravidas.pdf	05/07/2018 08:53:19	Tânia Krstic	Aceito
Outros	carta_esclarecimento_CEP.pdf	19/06/2018 14:32:50	Tânia Krstic	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_DTG_18_jun_2018.pdf	19/06/2018 14:32:13	Tânia Krstic	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.813.052

Aprovado

BRASILIA, 10 de Agosto de 2018

Assinado por:
FRANCISCA VALDA DA SILVA
(Coordenador)

Endereço: SRNTV 701, Via W 5 Norte - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-049

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br