



CURSO DE MEDICINA

BEATRIZ TEJO DANTAS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA APÓS “SWITCH” PARA ESQUEMAS
ANTIRRETROVIRAIS CONTENDO DOLUTEGRAVIR EM PESSOAS VIVENDO
COM HIV/AIDS, SALVADOR-BAHIA, EM 2018.**

Salvador

2021

Beatriz Tejo Dantas

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA APÓS “SWITCH” PARA ESQUEMAS
ANTIRRETROVIRAIS CONTENDO DOLUTEGRAVIR EM PESSOAS VIVENDO
COM HIV/AIDS, SALVADOR-BAHIA, EM 2018.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Fabianna Bahia

Coorientadora: Monaliza Rebouças

Salvador

2021

Dedico esse trabalho aos meus pais, Alice e Ronaldo Dantas, que sempre foram minhas inspirações de profissionais éticos e dedicados, que acreditaram em meu potencial e que estiveram ao meu lado durante todo o processo de realização.

AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos, Marina e Bruno, por serem meus eternos melhores amigos.

À minha orientadora, Dra. Fabianna Bahia, pelo apoio, disponibilidade e carinho mesmo durante tempos tão difíceis devido à pandemia do novo Corona vírus.

À minha coorientadora, Monaliza Rebouças, pelo suporte, disponibilidade e paciência na elaboração do trabalho e nos ensinamentos acerca da pesquisa.

Ao meu professor, Juarez Dias, por toda atenção com seus alunos, pela disponibilidade e pelos ensinamentos ao longo do processo de realização do trabalho.

À José Adriano Góes Silva pelas revisões, correções e ensinamentos da pesquisa.

Às minhas amigas, Ana Luiza Dutra, Blenda Antunes, Christine Almeida, Clara Saffe e Júlia Vieira, pelas trocas de carinho, ensinamentos, frustrações e por todo apoio durante o curso.

À João Marcelo Bahia por me ajudar a tornar mais leve o processo de realização do trabalho e por me dar suporte e carinho quando precisei.

À EBMS e ao CEDAP por possibilitarem a realização desse trabalho.

“De longe, o melhor prêmio que a vida tem a oferecer é a chance de trabalhar duro em algo que valha a pena” (Theodore Roosevelt, 1903)¹.

RESUMO

Introdução: O dolutegravir (DTG) é o medicamento mais moderno do arsenal terapêutico de antirretrovirais (ARV) do Sistema Único de Saúde (SUS), com diversos estudos mostrando sua eficácia, segurança e tolerabilidade. Nesse cenário, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) instituiu a nota técnica 03/2018 que recomenda a substituição (*switch*) de esquemas ARV, em pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), estáveis e com supressão viral, para esquemas baseados em DTG. Entretanto, faz-se necessário avaliar a efetividade dessa estratégia no contexto da população brasileira assistida pelo SUS. **Objetivo:** Avaliar a resposta virológica após o *switch* de esquemas ARV variados para esquemas baseados em DTG em pessoas vivendo com HIV acompanhadas no Centro Estadual Especializado em Diagnóstico Assistência e Pesquisa (CEDAP) - BA, em 2018. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, observacional, de dados secundários colhidos em prontuários eletrônicos e em sistemas nacionais de resultados de exames e gerenciamento de medicamentos. A população do estudo eram os pacientes HIV positivos com acompanhamento no CEDAP que realizaram *switch* para esquemas baseados em DTG em 2018. Foram avaliadas as cargas virais do HIV (CV-HIV), contagens de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+), peso, entre outras variáveis, antes e após 1 ano do *switch*. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas, e as quantitativas em média e desvio padrão. Para análise de associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Qui-Quadrado ou o teste Exato de *Fischer*, e para as quantitativas, o teste t de *students*, quando indicado. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%. **Resultado:** A amostra continha 240 pacientes, todos com CV-HIV pré-*switch* indetectável. Após o *switch*, seis (2,5%) descontinuaram o uso de DTG em menos de 6 meses. Dentre os demais que usaram DTG por mais de 6 meses, 230 (98,3%) mantiveram a CV-HIV indetectável após 1 ano do *switch* e 211 (90,2%) apresentaram uma adesão superior a 80%. Observou-se ainda um aumento das médias de peso e Índice de Massa Corpórea (IMC) de $72,8 \pm 14,4$ Kg para $74 \pm 14,5$ Kg ($p < 0,001$) e de $25,6 \pm 4,5$ Kg/m² para $26 \pm 4,6$ Kg/m² ($p < 0,001$), respectivamente. Além disso, as taxas de sobrepeso aumentaram de 31,6% para 33,8% e as de obesidade de 15,6% para 18,9%. Com relação a interrupção do uso de DTG devido a reações adversas, foram encontrados oito (3,4%) casos, todos devido a efeitos não graves. **Conclusão:** O *switch* para esquemas baseados em DTG é uma estratégia eficaz que manteve o sucesso virológico, com boas taxas de adesão e tolerabilidade. Além disso, evidenciou-se aumento das taxas de sobrepeso e de obesidade na população, apesar dos aumentos das médias de peso e de IMC não terem sido tão importantes.

Palavras-chave: HIV. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. Inibidores de Integrase de HIV. Resposta Viral Sustentada.

ABSTRACT

Background: Dolutegravir (DTG) is the most modern drug in the therapeutic arsenal of antiretrovirals (ARV) of the Unified Health System (UHS), with several studies showing its efficacy, safety and tolerability. In this scenario, the Ministry of Health of Brazil (MH) instituted the technical note 03/2018 that recommends the replacement (switch) of ARV regimens, in patients infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV), stable and with viral suppression, for regimens based on DTG. However, it is necessary to evaluate the effectiveness of this strategy in the context of the Brazilian population assisted by UHS. **Objectives:** To assess the virological response after switching from varied ARV regimens to DTG-based regimens in people living with HIV followed up at the State Center Specialized in Diagnostic Assistance and Research (SCSDAR) - BA, in 2018. **Methodology:** This is a cross-sectional, observational study of secondary data collected from electronic medical records and national systems for exam results and medication management. The study population was HIV positive patients with follow-up at SCSDAR who underwent switch to DTG-based regimens in 2018. HIV viral loads (CV-HIV), T-CD4 + lymphocyte counts (LT-CD4 +), weight and other variables were assessed before and after 1 year of the switch. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies, and quantitative variables as mean and standard deviation. To analyze the association between categorical variables, the Chi-square test or the Fischer Exact test was used, and for quantitative tests, the student's t test, when indicated. A p value <0.05 and a 95% confidence interval were considered statistically significant. **Results:** The sample contained 240 patients, all with undetectable CV-HIV before switch. After the switch, six (2.5%) discontinued the use of DTG in less than 6 months. Among the others who used DTG for more than 6 months, 230 (98.3%) maintained their CV-HIV undetectable after 1 year of the switch and 211 (90.2%) had an adherence greater than 80%. There was also an increase in weight and body mass index (BMI) averages from 72.8±14.4 kg to 74±14.5 kg (p <0.001) and from 25.6±4.5 kg / m² to 26±4.6 Kg / m² (p<0,001), respectively. In addition, overweight rates increased from 31.6% to 33.8% and obesity rates from 15.6% to 18.9%. Regarding the interruption of the use of DTG due to adverse reactions, eight (3.4%) cases were found, all due to non-serious effects. **Conclusion:** The switch to DTG-based schemes is an effective strategy that has maintained virological success, with good adherence and tolerability rates. In addition, there was an increase in the rates of overweight and obesity in the population, although the increases in weight and BMI averages were not so important.

Keywords: HIV. Antiretroviral Therapy, Highly Active. HIV Integrase Inhibitors. Sustained Virologic Response.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

“2 em 1”	Tenofovir e lamivudina
3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CEP-SESAB	Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
CV-HIV	Carga Viral do HIV
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
DTG	Dolutegravir
EFZ	Efavirenz
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IMC	Índice de Massa Corpórea
INI	Inibidor de Integrase
IO	Infecções Oportunistas
IP	Inibidor de Protease
IP/r	Inibidor de Protease potenciados com Ritonavir
ITRN/ITRNt	Inibidor de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos/Nucleotídeos
ITRNN	Inibidor de Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
LT-CD4+	Contagem de Linfócitos T CD4+
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NVP	Nevirapina
PCDT Adultos	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos
PVHIV	Pessoas Vivendo com o HIV
RAL	Raltegravir
RMT	Resistência Medicamentosa Transmitida

RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SAE	Serviço de Assistência Especializada
SESAB	Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir
TPV/r	Tipranavir com reforço de Ritonavir
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UDM	Unidade Dispensadora de Medicamento
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/Aids</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo Primário	13
2.2 Objetivos Secundários	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 A história do HIV	14
3.2 Epidemiologia da infecção.....	14
3.3 Diagnóstico e monitoramento	15
3.4 A TARV	16
3.5 A adesão.....	16
3.6 O DTG	17
3.7 Mudanças no protocolo clínico e o <i>switch</i>.....	19
3.8 Evidências científicas sobre o <i>switch</i>.....	20
4 METODOLOGIA	23
4.1 Desenho do estudo.....	23
4.2 Local do estudo	23
4.3 População estudada e período do estudo	23
4.3.1 População alvo e acessível.....	23
4.3.2 Critérios de inclusão e de exclusão.....	23
4.3.3 Amostra.....	24
4.3.4 Fonte de dados	24
4.4 Coleta de dados	24
4.5 Variáveis	24
4.6 Análise estatística	25
4.7 Aspectos Éticos	26
5 RESULTADOS.....	27

6 DISCUSSÃO	35
7 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS.....	40
APÊNDICE – Ficha clínica para coleta dos dados.....	47
ANEXO - Parecer Consubstanciado do CEP.....	48

1 INTRODUÇÃO

O tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), também conhecido como terapia antirretroviral (TARV), mudou a realidade dos indivíduos infectados pelo HIV ao aumentar consideravelmente a sua expectativa de vida². Esse tratamento possui como monitorização padrão as medidas séricas da contagem de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) e da carga viral do HIV (CV-HIV), sendo esta última necessária para o conhecimento da efetividade da TARV, que ocorre quando a CV-HIV está abaixo do limite de detecção³. Para alcançar a supressão viral máxima, a adesão à TARV é um fator imprescindível e esta pode ser influenciada pela aceitação do paciente, posologia da droga, potência dos ARV, seus efeitos adversos e interações medicamentosas^{4,5}.

Em 2018, estimava-se que em todo o mundo havia 23,3 milhões de pessoas vivendo com o HIV (PVHIV) em uso de TARV, representando 62% de todos os infectados. Além disso, 53% de todas as PVHIV estavam com CV-HIV suprimida ou indetectável⁶. Já no Brasil, após a expansão da TARV para toda a população de PVHIV em 2013, foi observada uma redução de 16,8% na taxa de detecção de HIV, que passou de 21,4/100.000 habitantes em 2012, para 17,8/100.000 habitantes em 2018⁷. Nesse cenário da importância crescente da TARV na vida das PVHIV, surgiram novas drogas, dentre elas o dolutegravir (DTG) – um inibidor da integrase (INI) de 2ª geração que se mostrou seguro, eficaz e com boa tolerabilidade^{8,9}.

Diversos estudos demonstraram a efetividade da terapia combinada com DTG¹⁰⁻¹³. Um estudo brasileiro de coorte retrospectiva, com mais de 100.000 participantes, concluiu a superioridade de esquemas baseados em DTG sobre efavirenz (EFZ) e inibidor de protease (IP), os quais faziam parte dos esquemas anteriores de 1ª linha¹⁴. Dentre os resultados, os esquemas com DTG associado a tenofovir e lamivudina (“2 em 1”) levaram a uma supressão viral de 90,5% após 12 meses de início da TARV, comparado a 84% do esquema com EFZ + “2 em 1”, e menos de 80% com IP¹⁴.

Outros estudos internacionais, como os estudos SINGLE¹¹, FLAMINGO¹² e SAILING¹³, demonstraram a alta barreira genética e os poucos efeitos adversos do DTG, característica que promove maior adesão ao tratamento e, assim, maior prevalência de CV-HIV indetectável¹⁵⁻¹⁸.

Em 2016, o primeiro estudo brasileiro sobre vigilância genotípica demonstrou uma prevalência mais alta de resistência medicamentosa transmitida (RMT) para inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN), como o EFZ, o que levou ao planejamento de novas estratégias para a TARV de 1ª linha¹⁹.

Nesse cenário, e após a consolidação das vantagens dos esquemas ARV contendo DTG, o Ministério da Saúde do Brasil (MS) instituiu o DTG como droga de 1ª linha no tratamento de pessoas HIV positivas, orientando a sua inclusão nos esquemas de início do tratamento dos pacientes virgens de TARV²⁰. Além disso, a nota informativa nº 03/2018, de abril de 2018, orientou a substituição (*switch*) de esquemas contendo ITRNN ou inibidores de protease potenciados com ritonavir (IP/r) para esquemas com DTG com o objetivo de reduzir efeitos adversos, toxicidade a longo prazo, interações medicamentosas e melhora da posologia dos esquemas antirretrovirais^{21,22}. Entretanto, a substituição de antirretrovirais também possui riscos, como o surgimento de toxicidade e ocorrência de efeitos colaterais que não existiam, podendo impactar na adesão terapêutica e, assim, aumentar os níveis de carga viral plasmática do HIV²³.

É necessário avaliar a resposta virológica após o *switch* de esquemas antirretrovirais variados para a terapia combinada contendo DTG visto que são escassos os estudos brasileiros sobre a efetividade do método de *switch* nessa população. Diversas características das PVHIV podem interferir na reprodução dessa estratégia de substituição e na garantia da manutenção da supressão virológica. Portanto, os dados obtidos viabilizarão uma avaliação do *switch* em um serviço de referência do Sistema Único de Saúde (SUS), o que poderá subsidiar a adequação das políticas de saúde pública ao ponderar se os benefícios dessa troca realmente superam os riscos de perda da adesão e da supressão viral máxima nessa realidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

- Avaliar a resposta virológica após o *switch* de esquemas antirretrovirais variados para a terapia combinada contendo DTG em PVHIV, Salvador – Bahia, em 2018.

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar a resposta imunológica das PVHIV que tiveram seu esquema terapêutico substituído por um esquema baseado em DTG.
- Estimar a adesão à TARV após o *switch*.
- Avaliar o estado nutricional das PVHIV após o *switch*.
- Caracterizar a população do estudo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A história do HIV

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) tem como agente etiológico o HIV, lentivírus da família *Retroviridae*, com dois subtipos, HIV-1 e HIV-2, capazes de infectar cronicamente seres humanos, sendo o HIV-1 o principal causador da doença no mundo²⁴.

A sua transmissão pode ocorrer por via sexual, via vertical, aleitamento materno, sangue e hemocomponentes²⁵. Trata-se ainda de um vírus de *Ribonucleic Acid* (RNA) que possui a enzima transcriptase reversa, que faz a transcrição reversa do RNA viral em *Deoxyribonucleic Acid* (DNA), a enzima integrase, que incorpora o DNA viral ao DNA da célula hospedeira, a enzima protease, que catalisa a clivagem para o brotamento completo do vírus, entre outros componentes²⁴.

As intervenções terapêuticas de combate ao vírus são direcionada para intervir nas diferentes fases da replicação viral, o que implica em tornar essas enzimas do HIV alvos do tratamento farmacológico²⁶. Já o receptor necessário para que esse vírus se ligue e inicie o ciclo de replicação é a molécula CD4 e, por isso, os linfócitos T auxiliares do sistema imune, principais detentores desse receptor, compõem a maioria das células hospedeiras do HIV²⁷. A perda quantitativa e qualitativa desses linfócitos T CD4+, portanto, justifica o intenso acometimento do sistema imune de indivíduos infectados e as comorbidades associadas³.

3.2 Epidemiologia da infecção

Segundo o relatório informativo da *Joint United Nations Programme on HIV/Aids* (UNAIDS) publicado em novembro de 2019, havia 37,9 milhões [32,7 milhões-44,0 milhões] de pessoas em todo o mundo vivendo com HIV em 2018 e 79% [67-92%] delas conheciam seu estado sorológico positivo para HIV⁶. O Brasil, por sua vez, apresentou 300.496 casos notificados de infecção por HIV de 2007 a junho de 2019, sendo 55.090 (18,3%) casos na região Nordeste⁷. Nesse mesmo período, a maioria dos casos notificados eram de homens (69,0%), de negros (49,7%), de faixa etária de 20 a 34 anos (52,7%), de exposição homossexual ou bissexual entre os homens (51,3%) e de exposição heterossexual entre as mulheres (86,5%)⁷. No período de 2008 a 2018, houve no Nordeste um aumento de 2,8% no coeficiente de mortalidade

por Aids, apesar da redução de 24,1% nesse coeficiente para o Brasil, que passou de 5,8 para 4,4 óbitos/100.000 habitantes⁷.

3.3 Diagnóstico e monitoramento

O diagnóstico desses pacientes infectados pelo HIV é feito tanto pela detecção de anticorpos anti-HIV, quanto pela presença do próprio vírus ou de algum de seus componentes estruturais²⁵. Já o seu posterior monitoramento baseia-se na mensuração da contagem de células T CD4+ e do nível sérico de RNA do HIV²⁶. Ambos os exames são importantes para a avaliação do prognóstico e da resposta ao tratamento desses pacientes³.

A contagem de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) é o exame laboratorial que melhor reflete o grau de imunossupressão do paciente HIV positivo, pois há uma redução gradativa da quantidade dessas células no sangue de indivíduos não tratados²⁷. Além disso, quando essa contagem é inferior a 200 células/mm³, a susceptibilidade a infecções oportunistas (IO) aumenta drasticamente, assim como outras complicações graves e fatais que podem caracterizar o diagnóstico de Aids²⁴. O MS recomenda a realização desse exame de acordo com a situação clínica de cada paciente, de tal modo que a PVHIV em uso de TARV, assintomática, com carga viral indetectável e contagem de LT-CD4+ acima de 350 células/mm³ não necessita realizar o exame²². Contudo, se o paciente não estiver nas condições acima ou caso a contagem esteja abaixo de 350 células/mm³, o exame deve ser realizado a cada 6 meses²².

A determinação do nível sérico do RNA do HIV, por sua vez, geralmente é feita pelo ensaio para *Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) e tem boa precisão do número de cópias de RNA viral por mililitro de plasma³. Evidencia-se a relação entre os níveis virais e as taxas de evolução da doença, além de delinear a probabilidade de surgimento de resistência viral aos fármacos²⁴. Portanto, esse exame laboratorial, também conhecido como carga viral do HIV (CV-HIV), é padrão-ouro para a avaliação da eficácia do tratamento e identificação precoce de baixa adesão ou falha terapêutica²⁵. Segundo o MS, esse exame deve ser solicitado após 8 semanas do início ou de novo esquema de TARV, a cada 6 meses para PVHIV em seguimento clínico e após 4 semanas da primeira CV-HIV detectável para confirmação de falha virológica e solicitação do exame de genotipagem²².

A CV-HIV indetectável, sinônimo de supressão viral máxima, ocorre quando a viremia plasmática é suprimida a níveis inferiores ao limite mínimo de detecção (geralmente <40 cópias/mL de RNA do HIV), o que não significa ausência de infecção ou de replicação viral²⁴. Contudo, a CV-HIV indetectável tornou-se uma das metas terapêuticas ao ser evidenciada a sua importância na prevenção, na evolução e na gravidade da infecção pelo HIV, aumentando a expectativa de vida dos infectados e diminuindo a transmissibilidade²⁶. A supressão viral pode ser alcançada por meio do uso adequado da TARV, que é a base do tratamento de infectados pelo HIV²⁵.

3.4 A TARV

O tratamento do HIV surgiu na década de 1980 e a TARV foi distribuída gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil em 1996²⁸. Mesmo não havendo cura para a infecção pelo HIV, a implementação da TARV fez com que o mundo vislumbrasse uma redução acentuada na morbimortalidade desses infectados²⁶. Desse modo, o cenário da pandemia, assim como o prognóstico desses indivíduos, passou a ser de uma condição fatal para uma enfermidade crônica com qualidade de vida semelhante aos não acometidos².

Segundo estimativas globais da UNAIDS, havia 23,3 milhões [20,5 milhões—24,3 milhões] de PVHIV com acesso à TARV em 2018, representando 62% de todos os infectados, e 24,5 milhões [21,6 milhões—25,5 milhões] até o final de junho de 2019⁶. Além disso, de todas as PVHIV em tratamento, 53% [43—63%] estavam com CV-HIV suprimida ou indetectável também em 2018⁶. No Brasil, o impacto da TARV também foi observado com a redução de 22,8% na taxa de mortalidade padronizada, tendo a Aids como causa do óbito, de 2014 a 2018⁷. Tais decréscimos têm sido relacionados principalmente a implementação do protocolo “tratamento para todos”, em dezembro de 2013 pelo MS, que expandiu o uso de medicamentos ARV na população de PVHIV²⁹.

3.5 A adesão

A efetividade da TARV e o alcance da CV-HIV indetectável depende de um fator individual imprescindível: a adesão ao tratamento³. Tal importância está no fato de a má adesão do paciente ao tratamento ser a principal causa de falha virológica, que

pode ter como consequências um aumento rápido do nível de CV-HIV, a redução da contagem de LT-CD4+ e o agravamento clínico²². A adesão depende de diversos fatores como a cronicidade do tratamento, a negação da infecção pelo HIV, o uso de substâncias psicoativas, a dificuldade de acesso ao tratamento, além dos efeitos adversos e posologia complexa dos medicamentos ARV⁴.

Nesse cenário de compreensão da importância da adesão e da CV-HIV indetectável, diversas mudanças na TARV e nos protocolos clínicos surgiram com o tempo³⁰. Novos medicamentos ARV cada vez mais eficazes, seguros e toleráveis foram desenvolvidos, alterando as indicações de esquemas de 1ª linha, além de possibilitar a associação de medicamentos, diminuindo as posologias e aumentando a efetividade do tratamento²⁸. Dentre esses, um novo fármaco que tem mostrado resultados promissores é o DTG⁸.

3.6 O DTG

O DTG é uma droga antirretroviral que atua inibindo a ligação da enzima integrase viral ao seu sítio ativo, bloqueando a etapa de integração do DNA retroviral e sendo, portanto, da classe dos INI de segunda geração⁹. Sua posologia recomendada é de 50mg 1x/dia, podendo ter a dose dobrada em casos de resistência viral ao raltegravir (RAL), coadministração com efavirenz (EFZ) ou com tipranavir com reforço de ritonavir (TPV/r), e uso concomitante com rifampicina^{22,31}.

Dentre os estudos internacionais que comprovaram a eficácia e a não inferioridade dos regimes baseados em DTG, está o estudo SPRING-2 que demonstrou esse resultado em pacientes virgens de TARV ao comparar com os regimes de RAL, um INI de primeira geração¹⁰. Além desse, o estudo SINGLE comprovou a não inferioridade, mas também a superioridade do esquema DTG/ abacavir (ABC)/ lamivudina (3TC) em comparação ao esquema EFV/ emtricitabina (FTC)/ tenofovir (TDF)¹¹. Já o ensaio clínico randomizado FLAMINGO concluiu a não inferioridade e a superioridade do DTG ao comparar com darunavir/ritonavir (DRV/r)¹². O estudo SAILING, por sua vez, utilizou pacientes que já estavam em TARV, porém sem uso de INI, e concluiu a não inferioridade e a superioridade do DTG em relação ao RAL¹³.

No Brasil, uma das maiores coortes do mundo também demonstrou a superioridade dos regimes baseados em DTG em comparação aos com EFV e IP, os quais faziam parte dos esquemas anteriores de primeira linha¹⁴. Esse estudo concluiu que o esquema DTG/TDF/3TC causava uma supressão viral de 90,5% em 12 meses após o início da TARV, contra 84% do esquema EFV/TDF/3TC e menos de 80% do IP¹⁴.

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados que revisou essas evidências de superioridade da eficácia e segurança do DTG na TARV, em relação a esquemas baseados em RAL ou EFV, também mostrou resultados favoráveis sobre reações adversas graves para o DTG¹⁶. Isto indicou que pacientes com regimes baseados em DTG tinham um potencial duas vezes menor de trocar de esquema por quaisquer eventos adversos graves¹⁶. Nesse estudo, portanto, o DTG mostrou-se como um ARV com grande potencial para aumentar a adesão ao tratamento de PVHIV, assim como para aumentar a sua tolerabilidade à longo prazo, devido a sua baixa toxicidade¹⁶.

Em consonância, um estudo brasileiro mostrou os principais efeitos adversos do DTG que motivaram a sua troca em 2017¹⁷. Na época do estudo, apenas 0,2% dos brasileiros em uso de DTG tiveram seu esquema trocado por efeitos adversos¹⁷. Dentre estes, os 10 mais frequentes foram: náusea, cefaleia, diarreia, tontura, vômitos, insônia, prurido, dor abdominal, tosse seca e xerostomia¹⁷. Esses resultados corroboram com o conhecimento atual de segurança do DTG¹⁷.

Um outro efeito adverso do DTG, que tem sido observado em diversos estudos, é o ganho de peso^{32,33}. Os fatores demográficos associados a esse efeito foram contagem de LT-CD4+ basal menor ou igual a 350 céls/mm³, CV-HIV basal maior que 100.000 cópias/mL, nenhum uso de drogas injetáveis, sexo feminino e raça negra^{34,35}. O estudo ARIA mostrou um aumento de peso maior entre as PVHIV com idade maior ou igual a 37 anos, Índice de Massa Corpórea (IMC) maior que 25 kg/m² e mulheres de raça branca³⁶. Apesar da maioria desses dados serem de estudos em pacientes virgens de tratamento, e ainda não ser clara a patogênese do ganho ponderal com o uso de DTG e de outros INIs, esse efeito adverso pode aumentar o risco de comorbidades cardiometabólicas graves³⁷.

Os estudos VIKINGs demonstraram que o DTG se mantém eficaz nos casos de resistência viral ao RAL e elvitegravir (EVG), porém na presença de mutações Q148 + ≥ 2 a potência do DTG é reduzida³⁸. Esse fato, portanto, alerta para o perigo da manutenção e da adição de resistências virais, que podem prejudicar tratamentos futuros⁹. Apesar desse risco, diversos estudos ainda apontam para a grande barreira genética do DTG¹¹⁻¹³.

3.7 Mudanças no protocolo clínico e o *switch*

Um estudo de vigilância de resistência genotípica no Brasil forneceu, pela primeira vez, dados sobre RMT em todo país e mostrou uma taxa de prevalência moderada de 9,5%, sendo ainda maior em algumas cidades, como Salvador e São Paulo¹⁹. Os resultados identificaram uma prevalência mais alta de RMT para ITRNN, de 5,8%, o que preocupou pelo fato do tratamento inicial preconizado na época ser composto por EFZ + “2 em 1”, e levou ao planejamento de novas estratégias para a TARV primária¹⁹.

Nesse cenário, em 2017 o DTG passou a fazer parte da TARV inicial recomendada pelo MS junto da 3TC e do TDF, dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN/ITRnt)²⁰. Contudo, esse esquema inicial preferencial é contraindicado nos casos de mulheres HIV positivas com possibilidade de engravidar sem o uso de métodos contraceptivos eficazes (DIU ou implantes anticoncepcionais) e de grávidas com menos de 12 semanas de gestação^{39,40}. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT Adultos) de 2018 também não recomenda o DTG em PVHIV em uso de fenitoína, fenobarbital, dofetilida, pilsicainida, oxycarbamazepina e carbamazepina²².

Além dessa mudança, o MS também orientou a substituição de esquemas (*switch*) de TARV contendo ITRNN ou IP/r por DTG²¹. Ou seja, PVHIV com mais de 12 anos, com supressão viral nos últimos 6 meses, em uso de EFZ ou nevirapina (NVP) ou DRV/r ou lopinavir/ritonavir (LPV/r), sem falha virológica prévia, poderiam passar a usar DTG²¹. Assim, esse *switch* possui como princípios básicos a manutenção do sucesso terapêutico (CV-HIV indetectável), necessitando a verificação do uso prévio de ARVs, das possíveis falhas e mutações arquivadas no paciente²³. Além disso, a ponderação dos novos custos, a aceitação dos possíveis efeitos adversos e a perspectiva

individual da PVHIV para o novo tratamento é importante para se alcançar a necessária adesão²¹. Logo, as razões que justifiquem a troca da TARV incluem a redução dos custos do tratamento, diminuição de interações medicamentosas, de efeitos adversos e de toxicidade a longo prazo, além da simplificação dos esquemas, planejamento de gravidez e conveniência de administração²⁴.

Diante desse norteamto, é também necessário considerar os possíveis riscos associados ao *switch*, visto que uma troca de esquema ARV não efetiva pode gerar falha virológica com o novo tratamento²¹. Dentre os riscos do *switch* podemos destacar o possível surgimento de toxicidade, maior resistência viral nos casos não detectados pelos testes de genotipagem, além de impossibilidade de ajuste de dose nos casos de troca por simplificação de esquema²³. Um estudo sugeriu também que pacientes que trocam de TARV consomem mais recursos médicos e, conseqüentemente, encarecem os custos⁴¹. Outro problema associado ao *switch* é que muitas vezes o paciente não se encontra disposto a realizar a troca e mesmo assim a faz por decisão médica, o que vai contra o princípio do respeito às vontades da PVHIV²¹. Esse risco, assim como a habituação com a posologia anterior à troca, é um dificultador à adesão, podendo levar à descontinuidade da supressão viral²³.

3.8 Evidências científicas sobre o *switch*

Uma revisão dos 6 principais estudos clínicos sobre *switch* de TARV para esquemas com INI⁴² demonstrou maior satisfação e menos efeitos adversos⁴³, maior eficácia virológica e não inferioridade quanto à interrupção⁴⁴, além de menos mutações de resistência e não inferioridade quanto à falha virológica⁴⁵. Dois estudos, contudo, ratificaram o risco associado a essas trocas ao apresentar menor eficácia virológica no grupo que fez *switch* para RAL, provavelmente devido a mutações acumuladas e ao tempo de CV-HIV indetectável inferior a 6 meses⁴⁶.

Quanto aos estudos que avaliaram o *switch* de ITRNN, IP/r ou outros INIs para DTG, o STRIIVING foi importante ao concluir que o esquema baseado em DTG/ABC/3TC era não inferior e, portanto, uma possível opção para *switches*⁴⁷. Ele foi um estudo randomizado de fase IIIb, aberto e realizado nos Estados Unidos e Canadá, que demonstrou maiores taxas de satisfação no grupo que fez uso de DTG, apesar dos desfechos virológicos similares com os demais grupos⁴⁷.

Um outro estudo também realizado nos Estados Unidos, baseado em cuidados clínicos, sugeriu uma menor probabilidade de falha virológica nos regimes baseados em DTG quando comparados aos regimes baseados em DRV e em outros INIs¹⁵. Entre as PVHIV experientes de tratamento que iniciaram regimes com DTG, houve uma maior porcentagem de permanência e uma menor porcentagem de troca de regime, indicando simplificação de esquema e maior tolerância que as trocas dos outros regimes¹⁵. Entretanto, ele também sugeriu que pacientes experientes de tratamento com idade mais jovem, de raça negra, com uso prévio de INI e menor contagem de CD4+ podem ser associados à falha virológica¹⁵.

Gatell *et al.* (2017), por sua vez, concluiu que o *switch* de IP/r para DTG em pacientes com alto risco cardiovascular foi não inferior quanto a manutenção da supressão virológica⁴⁸. Além disso, evidenciou boa tolerabilidade e significativa melhora dos perfis lipídicos, com uma redução de 7,7% do colesterol LDL, o que não foi visto no estudo STRIIVING⁴⁸.

Uma coorte tailandesa, predominantemente de homens jovens, também demonstrou boa tolerabilidade com o *switch* para terapia tripla baseada em DTG, tendo a coinfeção pelo vírus da hepatite C como o único fator de risco para a interrupção devido ao aumento das enzimas hepáticas⁴⁹. Uma revisão, contudo, concluiu que eram necessários novos estudos para avaliar o real benefício das trocas dos esquemas de primeira linha baseados em ITRNN (como EFZ) por novos ARV (como DTG) em países de baixa e média renda, devido, entre outras causas, à dificuldade de acesso regular aos testes de carga viral e de genotipagem⁵⁰.

Atualmente, além de boa opção para *switch*, o DTG tem sido usado em pesquisas de simplificação de esquemas baseado em terapias duplas, e não mais triplas como ainda é vigente no Brasil⁵¹⁻⁵⁷. Os estudos SWORD-1 e SWORD-2 concluíram que a terapia dupla baseada em DTG sustentou a supressão viral e foi associada a um perfil de segurança e baixa taxa de falha virológica⁵⁶.

Portanto, apesar de países desenvolvidos como EUA e Inglaterra já estarem planejando mudanças mais extremas nos seus padrões de TARV, países em

desenvolvimento, como o Brasil, ainda necessitam de melhores investigações sobre as mudanças em seus protocolos clínicos vigentes e de acordo com as limitações de seu sistema de saúde pública⁵⁰.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, transversal, primário, individuado e clínico.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Centro Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP), localizado em Salvador, Bahia. O CEDAP é uma unidade de saúde pública, pertencente à Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB), referência estadual para diagnóstico e tratamento de infecções sexualmente transmissíveis, HIV/AIDS e hepatites virais, que tem a missão de promover a saúde através da assistência especializada, produção e disseminação de conhecimento na área. Atualmente, o CEDAP possui uma unidade dispensadora de medicamento (UDM) e atende pessoas por demanda espontânea e referenciadas das Unidades Básicas de Saúde (UBS), Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) e Serviço de Assistência Especializada (SAE) de todo o Estado da Bahia para um atendimento multidisciplinar.

4.3 População estudada e período do estudo

4.3.1 População alvo e acessível

A população do estudo foi composta por PVHIV, acompanhadas no CEDAP, que fizeram *switch* de esquemas antirretrovirais variados para a terapia combinada contendo DTG, em 2018.

4.3.2 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos:

- Pacientes HIV positivos, maiores de 18 anos, em tratamento antirretroviral;
- Com acompanhamento médico e cadastro na farmácia do CEDAP;
- Com exame de CV-HIV pré-*switch* indetectável e exame de CV-HIV pós-*switch* disponível;
- Realizaram *switch* de esquemas antirretrovirais variados para a terapia combinada contendo DTG no período do estudo.

Não foram incluídos pacientes que realizaram troca de um esquema antirretroviral variado para outro contendo DTG por falha terapêutica.

4.3.3 Amostra

A amostra do estudo foi definida por conveniência e incluiu todos os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão.

4.3.4 Fonte de dados

As informações necessárias para o estudo foram coletadas de fontes secundárias: prontuários clínicos; Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM); Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL).

4.4 Coleta de dados

Os dados foram coletados através de uma ficha clínica elaborada para este estudo (Apêndice A), contendo dados pessoais, data do diagnóstico de infecção pelo HIV, data de início da TARV, data do *switch*, primeira medida do peso, medidas pré e pós-*switch* do peso (considerando para “pré-*switch*” a primeira medida anterior a troca e para “pós-*switch*” a medida mais próxima de 1 ano após a troca da TARV), primeiros resultados e resultados pré e pós-*switch* dos exames de CV-HIV e de LT-CD4+, entre outros. Para melhoria da qualidade dos dados, foram acessados os sistemas: SICLOM e SISCEL.

4.5 Variáveis

Variável dependente:

- Carga Viral do HIV pós-*switch* (cópias/mL): o método utilizado no exame foi o PCR em tempo real, conforme metodologia definida pelo MS; Foi considerado como “CV-HIV indetectável” valores abaixo de 40 cópias/mL e como “CV-HIV detectável” valores acima de 40 cópias/mL; Aqueles que mantiveram a CV-HIV indetectável após 1 ano do *switch*, ou data mais próxima, foram classificados como “sucesso virológico” e os que passaram a apresentar CV-HIV detectável, como “insucesso virológico”.

Variáveis independentes:

- Carga Viral do HIV pré-*switch* (cópias/mL): o método utilizado no exame foi o PCR em tempo real, conforme metodologia definida pelo MS;
- Contagem de LT-CD4+ (cél/mm³): o método utilizado no exame foi a citometria de fluxo, conforme metodologia definida pelo MS; Foram usados dois pontos de corte, sendo o primeiro de 200 células/mm³, pois abaixo desse valor a

susceptibilidade a IO aumenta consideravelmente, e o segundo de 350 céls/mm³, pois o PCDT Adultos se baseia nesse valor para a recomendação da frequência de solicitação do exame;

- Adesão (%): mensurada pelo número de dispensações de ARV na farmácia em 1 ano pós-*switch*, considerando o ponto de corte de 80% (10 dispensações), conforme orientação do MS;
- Idade (anos): no ano do *switch*, em 2018;
- Sexo (masculino e feminino);
- Procedência (Salvador e outras);
- Escolaridade (analfabeto, até o 1º grau, até o 2º grau e superior ou mais);
- Tempo de diagnóstico do HIV até o *switch* (anos): tempo desde a data do diagnóstico até a data do *switch*, em 2018;
- Tempo de uso de TARV até o *switch* (anos): tempo desde a data do 1º uso de TARV até a data do *switch*, em 2018;
- Altura (metros): informado em ficha específica do prontuário clínico;
- Peso (Kilos): informado em ficha específica do prontuário clínico e medido em balança antropométrica mecânica;
- IMC (Kg/m²): calculado a partir dos dados de peso e altura;
- Estados nutricionais (desnutrição, eutrofismo, sobrepeso e obesidade): foi definido o IMC abaixo de 18,5 Kg/m² como desnutrição, IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m² como eutrofismo, IMC entre 25 e 29,9 Kg/m² como sobrepeso e IMC maior que 30 Kg/m² como obesidade, de acordo aos valores propostos pela Organização Mundial da Saúde⁵⁸.

4.6 Análise estatística

Após a coleta dos dados, foi construído um Banco de dados no Programa Excel® do Microsoft Office for Windows.

As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas (percentagens) e as quantitativas em média e desvio padrão, de acordo com os pressupostos de normalidade, utilizando o Histograma. Para análise de associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Qui-Quadrado ou o teste Exato de *Fischer*, e para as quantitativas, o teste t de *students*,

quando indicado. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%.

O armazenamento e a análise estatística dos dados coletados serão realizados no software *Statistical Package for Social Sciences*, versão 22.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, Il).

Os Resultados encontrados foram apresentados na forma de tabelas e gráficos gerados no Programa Excel ®.

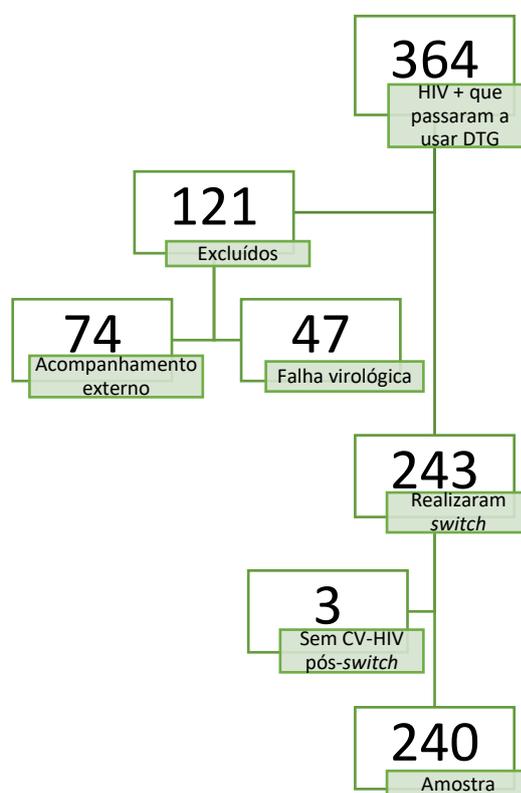
4.7 Aspectos Éticos

Este trabalho faz parte do projeto intitulado “Estudo de Coorte Ambiperspectiva em pacientes HIV acompanhados em um centro de referência na Bahia – Brasil no período de 2001 a 2030”, submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (CEP-SESAB), aprovado como o parecer nº 2.219.342 em 15/08/2017 (Anexo). Foram respeitadas as diretrizes da Resolução 466/12 e garantidos o sigilo, a confidencialidade e a privacidade dos participantes do estudo. Além disso, os resultados da pesquisa trarão benefícios indiretos aos participantes e demais pacientes, pois poderão contribuir para melhorias no centro, para orientação do médico assistente e para o estímulo ao *switch*. Também utilizamos o material e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no nosso protocolo.

5 RESULTADOS

Em 2018, foram identificados 364 pacientes que realizaram mudança de TARV de esquemas antirretrovirais variados para uma terapia combinada contendo DTG. A amostra final do estudo incluiu 240 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão. Foram excluídos: 74 (59,8%) por realizarem acompanhamento médico externo, 47 (37,8%) pela troca ter sido motivada por falha virológica e três (2,4%) por não possuírem o exame da CV-HIV pós-switch disponível, totalizando 124 pacientes excluídos (Figura 1). Os três pacientes sem CV-HIV pós-switch indicam perda de acompanhamento médico após o switch.

Figura 1 – Fluxograma de inclusão dos pacientes.



Fonte: Centro Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP).

Na população em estudo, 164 (68,3%) pacientes eram do sexo masculino e 205 (85,4%) eram procedentes de Salvador. A média de idade foi de $47,1 \pm 11,2$ anos, variando de 18 a 83 anos, sendo a média para o sexo masculino de $46,9 \pm 11,4$ anos e para o feminino de $49,5 \pm 10,4$ anos ($p=0,022$) (Tabela 1). Quanto ao nível de escolaridade, 42 (53,2%) pacientes tinham estudado até o 2º grau, contudo apenas 79 (32,9%) pacientes tinham esse dado disponível.

O tempo médio do diagnóstico da infecção pelo HIV até a data do *switch* foi de $10,5 \pm 5,3$ anos, variando de 1,7 a 24,5 anos. Cerca de 80% da população tinham mais de 5 anos de diagnóstico de infecção pelo HIV. Já o tempo médio de uso da TARV até a data do *switch* foi de $9 \pm 4,9$ anos, variando de 1,7 a 21,5 anos, sendo que 176 (73,3%) pacientes tinham mais de 5 anos de uso da TARV (Tabela 1).

Com relação ao primeiro peso registrado no período da matrícula no serviço, a média era de $65,7 \pm 13,3$ Kg e a média do IMC inicial, $23 \pm 4,1$ Kg/m² (Tabela 1). Assim, 139 (57,9%) pacientes estavam eutróficos, 27 (11,3%) desnutridos, 60 (25%) em sobrepeso e 13 (5,4%) em obesidade.

A média da contagem de linfócitos T-CD4+ no primeiro momento ao diagnóstico de infecção pelo HIV foi de $360,4 \pm 261,5$ céls/mm³ e cerca de 1/3 dos pacientes, 70 (29,2%), apresentou uma contagem de células inferior a 200 céls/mm³. Além disso, 57 (24%) pacientes apresentaram o 1º resultado de CV-HIV superior a 100.000 cópias/mL (Tabela 1).

Tabela 1 – Características basais da população que realizou *switch* para esquemas contendo dolutegravir, Salvador-Bahia. 2018.

Características	n (%)
Sexo (n = 240)	
Masculino	164 (68,3%)
Feminino	76 (31,7%)
Procedência (n = 240)	
Salvador	205 (85,4%)
Outras	35 (14,6%)
Contagem de LT-CD4+ inicial ao diagnóstico (n = 240)	
Menor que 200 céls/mm ³	70 (29,2%)
Maior que 200 céls/mm ³	170 (70,8%)
CV-HIV inicial ao diagnóstico (n = 238)	
Maior que 100.000 cópias/mL	57 (24%)
Menor que 100.000 cópias/mL	181 (76%)
	Média e Desvio Padrão
Idade (anos)	47,1±11,2
Sexo masculino	46,9±11,4
Sexo feminino	49,5±10,4
Tempo de diagnóstico do HIV até o <i>switch</i> (anos)	10,5±5,3
Tempo de uso de TARV até o <i>switch</i> (anos)	9±4,9
Peso inicial na matrícula (Kg)	65,7±13,3
IMC inicial na matrícula (Kg/m²)	23±4,1
Contagem de LT-CD4+ inicial ao diagnóstico (céls/mm³)	360,4±261,5

Fonte: Centro Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP).

Notas: Terapia Antirretroviral (TARV); Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);

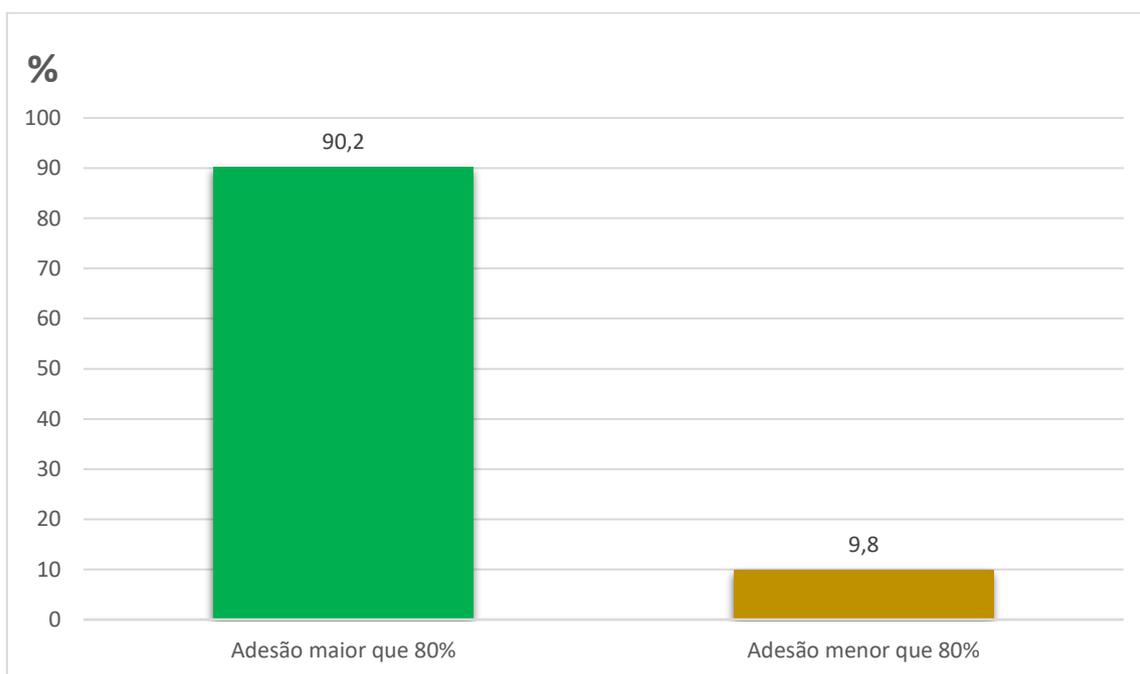
Foram relatados 187 (77,9%) casos de reação adversa ao esquema anterior ao *switch*, sendo que oito (3,3%) foram por ITRN, 109 (45,4%) por ITRNN e 73 (30,4%) por IP.

Todos os 240 (100%) pacientes estavam com CV-HIV indetectável antes do *switch*, de acordo com os critérios recomendados pelo PCDT Adultos²². Após o *switch*, seis (2,5%) pacientes descontinuaram o uso de DTG em menos de 6 meses do *switch*, tendo como motivos: viremia baixa persistente, gravidez, uso concomitante de metformina e efeitos adversos ao DTG.

Dos 234 (97,5%) componentes da amostra, que usaram DTG por mais de 6 meses, 211 (90,2%) pacientes apresentaram uma adesão superior a 80% (Gráfico 1).

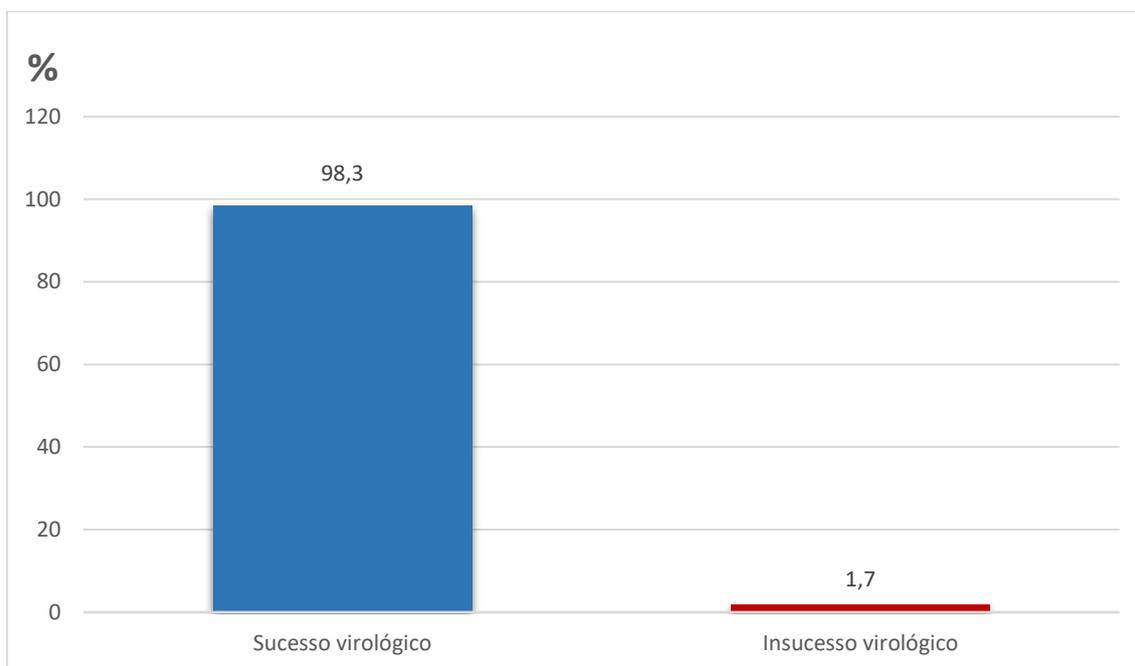
Em relação à resposta virológica, 230 (98,3%) pacientes mantiveram a CV-HIV indetectável após 1 ano do *switch* (Gráfico 2).

Gráfico 1 – Adesão após o *switch* para esquemas contendo dolutegravir (n = 234) da população acompanhada no CEDAP, Salvador-Bahia. 2018.



Fonte: Centro Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP).

Gráfico 2 – Resposta virológica após o *switch* para esquemas contendo dolutegravir (n = 234) da população acompanhada no CEDAP, Salvador-Bahia, 2018.



Fonte: Centro Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP).

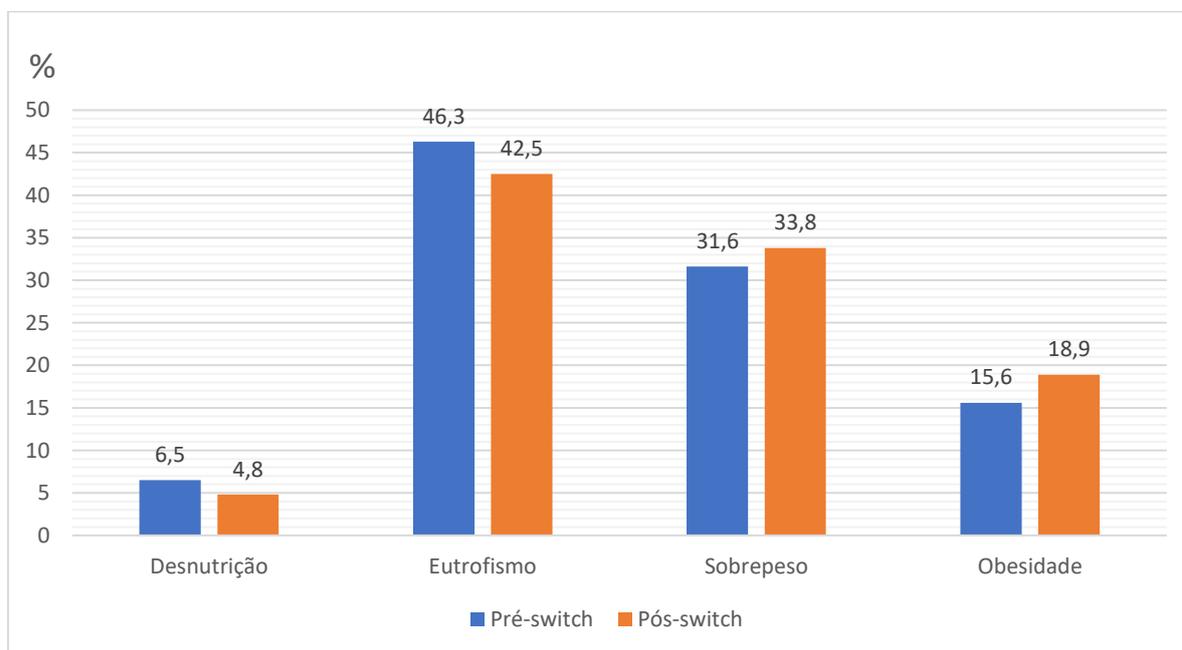
Os quatro (1,7%) pacientes que passaram a apresentar CV-HIV detectável eram do sexo masculino, três (75%) deles tinham um tempo de TARV maior que 5 anos e apenas um (25%) teve uma adesão inferior a 80% ($p=0,341$). O 1º paciente manteve a CV-HIV indetectável após o *switch* por muitos meses, mas cursou com quadro gripal e má adesão na semana de realização do exame de CV-HIV mais próximo de 1 ano do *switch*. O 2º paciente possui relato de diarreia crônica após meses do *switch*, sendo feita biópsia mostrando colite linfocítica. O 3º paciente relatou persistência de tontura com DTG e o 4º paciente não possui relatos relevantes em prontuário clínico. Apenas o 2º paciente teve um resultado em torno de 2000 cópias/mL, não sendo realizada genotipagem, e os demais tiveram resultados em torno de 100 cópias/mL.

A última contagem de LT-CD4+, anterior ao *switch*, teve uma média de $768,7 \pm 325,9$ céls/mm³, sendo que 13 (5,4%) pacientes tinham um resultado inferior a 350 céls/mm³. Após o *switch*, a média de LT-CD4+ foi de $785,7 \pm 387,1$ céls/mm³, sendo que dos 99 (42,3%) pacientes com resultado pós-*switch* disponível, 9 (9,1%) ainda possuíam resultado inferior a 350 céls/mm³. O grande número de pacientes sem contagem de

LT-CD4+ pós-*switch*, 135 (57,7%), era esperado, pois o PCDT Adultos não recomenda a realização desse exame caso haja 2 resultados consecutivos maiores que 350 céls/mm³, na ausência de sintomas e na presença de uso de TARV e de CV-HIV indetectável²². Tal orientação se baseia na baixa relevância clínica de flutuações laboratoriais e fisiológicas da contagem de LT-CD4+, se comparada à CV-HIV, que deve ser o foco no monitoramento laboratorial²².

No momento do *switch* para DTG, a média de peso da amostra era de 72,8±14,4 Kg e a média do IMC era de 25,6±4,5 Kg/m². Na avaliação de 1 ano após o *switch*, a média do peso aumentou para 74±14,5 Kg e a média do IMC, para 26±4,6 Kg/m². Assim, houve um aumento de 1,2±0,2 Kg no peso e de 0,4±0,1 Kg/m² no IMC (p<0,001). Já ao avaliar as médias de ganho de peso entre os sexos, os homens tiveram um aumento de 1,2±3,4 Kg e as mulheres, um aumento de 1,4±3,6 Kg (p=0,69). Além disso, foi observada uma mudança nos estados nutricionais após o *switch*, com redução das taxas de desnutrição e de eutrofismo, e aumentando das taxas de sobrepeso e de obesidade (Gráfico 3). No sexo masculino, houve um aumento do IMC após o *switch* de 24,9±4,4 Kg/m² para 25,3±4,3 Kg/m² (p<0,001), indicando mudança de eutrofismo para sobrepeso, enquanto no sexo feminino houve um aumento do IMC de 26,7±4,6 Kg/m² para 27,2±4,9 Kg/m², indicando manutenção de sobrepeso (p=0,001). Além disso, 83 (36,6%) pacientes tiveram um ganho de pelo menos 2 Kg após 1 ano do *switch* e 11 (4,8%) pacientes tiveram um ganho de mais de 10% do peso corporal (Tabela 2). Não foi possível avaliar o peso de 7 pacientes e a altura de 2 pacientes devido à falta de dados no período anterior ou posterior ao *switch*.

Gráfico 3 – Estados nutricionais antes e após o *switch* para esquemas contendo dolutegravir (n = 234) da população acompanhada no CEDAP, Salvador-Bahia. 2018.



Fonte: Centro Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP).

Notas: Sem dados de IMC pré-switch – 3 (1,3%); Sem dados de IMC pós-switch – 6 (2,6%).

Tabela 2 – Características ponderais antes e após o *switch* para esquemas contendo dolutegravir (n = 234), Salvador-Bahia. 2018.

Variável	Média e Desvio Padrão		
	Pré-switch	Pós-switch	p
Peso (Kg)	72,8±14,4	74±14,5	<0,001
IMC (Kg/m²)	25,6±4,5	26±4,6	<0,001
Sexo masculino	24,9±4,4	25,3±4,3	<0,001
Sexo feminino	26,7±4,6	27,2±4,9	0,001

Fonte: Centro Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP).

Notas: Sem dados de peso – 7 (3%); Sem dados de IMC – 9 (3,9%).

Também foi observado que os indivíduos com CV-HIV pós-switch detectável possuíam uma média de IMC pré-switch de $30 \pm 1,7$ Kg/m², compatível com obesidade, diferente do grupo de sucesso virológico, que tinha IMC de $25,4 \pm 4,5$ Kg/m², compatível com sobrepeso. Após o switch, o grupo de insucesso virológico manteve o estado

nutricional de obesidade, com IMC de $30,4 \pm 2$ ($p=0,325$), e o grupo de sucesso virológico manteve o estado de sobrepeso, com IMC de $25,8 \pm 4,6$ ($p < 0,001$).

No período posterior ao *switch*, foram encontrados oito (3,4%) casos de reações adversas ao DTG, sendo elas: diarreia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal/epigastria, tosse noturna, desconforto em dorso, tontura, piora da função renal e ganho de peso. Vale ressaltar que esses achados remetem aos registros de reação adversa do SICLOM, ou seja, que demandaram descontinuação do DTG. Não há padronização dessa informação em prontuário e não houve busca sistemática por ela.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo sugere que houve sucesso virológico no *switch* de esquemas antirretrovirais variados para a terapia combinada contendo DTG na população HIV positiva do CEDAP, visto que a maioria dos pacientes (98,3%) mantiveram CV-HIV indetectável. Outros trabalhos internacionais também demonstraram bons desfechos virológicos com esse *switch*, como o estudo STRIIVING e uma coorte tailandesa que, além disso, evidenciaram maiores taxas de satisfação e tolerabilidade com o uso de DTG^{47,49}. Nance *et al.* (2019) também sugeriu uma menor probabilidade de falha virológica nos regimes baseados em DTG, devido a uma maior porcentagem de permanência e uma menor porcentagem de troca de regime¹⁵. Gatell *et al.* (2017) em seu estudo sobre o *switch* de IP/r para DTG em pacientes com alto risco cardiovascular demonstrou não inferioridade no sucesso do tratamento e significativa melhora dos perfis lipídicos⁴⁸. Os estudos SWORD-1 e SWORD-2, por sua vez, concluíram eficácia do *switch* para terapias duplas baseadas em DTG, o que ainda não é vigente no Brasil, mas suporta as evidências de segurança e baixa taxa de falha virológica do DTG⁵⁶. Portanto, a efetividade da estratégia de *switch* pode ser atribuída, em grande parte, a alta barreira genética e aos poucos efeitos adversos do DTG, o que promove melhora da adesão em muitos casos.

A taxa de descontinuação do DTG em menos de 6 meses após o *switch* foi semelhante a encontrada por Gatell *et al.* (2017), sendo sete (3,4%) casos devidos a eventos adversos⁴⁸. Já no STRIIVING, 11 (4%) pacientes tiveram efeitos adversos que levaram a descontinuação do esquema nas primeiras 24 semanas⁴⁷. Na coorte de Goh *et al.* (2019), oito (3%) participantes interromperam o DTG em 1 ano, sendo a coinfeção pelo vírus da hepatite C o único fator de risco associado a descontinuação pelos efeitos adversos hepáticos⁴⁹. Então, por mais incomuns que sejam os efeitos adversos ao DTG, eles podem ser significantes o suficiente para inviabilizar um *switch* adequado em alguns pacientes.

A taxa de adesão no nosso estudo foi alta (90,2%), o que provavelmente se deve a redução de efeitos adversos e corrobora com outros achados sobre a tolerabilidade no uso de DTG^{15,16,47,49}. A adesão ao tratamento é um fator importante tanto para as PVHIV, quanto para a Saúde Pública, visto que reduz o risco de falha virológica e de resistência aos medicamentos ARV, o que requer um estímulo e uma atenção especial

pelos serviços de saúde^{4,5}. No estudo de Sutton *et al.* (2016), o grupo associado a maiores taxas de adesão também teve uma proporção maior de pacientes com supressão viral⁴. Portanto, mesmo havendo um aumento do número de comprimidos na posologia do tratamento de muitos pacientes, como aqueles que usavam “3 em 1”, provavelmente houve boas taxas de satisfação com o novo esquema diante das boas taxas de adesão.

Nossa população era predominantemente de homens de meia idade, similarmente aos dados sociodemográficos de outros estudos^{15,33}. O STRIIVING tinha uma média de idade de 45 (22-77) anos, no grupo de *switch* precoce para DTG, porém a taxa de homens era maior, de 86%⁴⁷. Do mesmo modo, a população de Gatell *et al.* (2017) tinha uma taxa de 89,2% de homens e uma média de idade de 54 (51-58) anos⁴⁸. O estudo ARIA, entretanto, era composto por mulheres com uma média de idade de 37 anos, evidenciando maior ganho de peso nos subgrupos acima desta idade³⁶. Já Nance *et al.* (2019) sugeriu que pacientes experientes de tratamento com idade mais jovem e baixa contagem de LT-CD4+ podem ser associados à falha virológica¹⁵.

Com relação a resposta imunológica ao *switch*, foi observada uma elevação discreta da média de LT-CD4+, porém esse dado é limitado, devido aos resultados indisponíveis no período do estudo, como é recomendado pelo MS²². No estudo de Goh *et al.* (2019) também houve um discreto aumento da mediana de 658 céls/mm³ para 692 cél/mm³ após o *switch*⁴⁹. No STRIIVING, com o mesmo número de semanas de análise, o aumento mediano na contagem de LT-CD4+ foi de 48,5 céls/mm³⁴⁷. Diante disso, pode-se perceber que o DTG contribuiu para a manutenção da resposta das células CD4+ dos pacientes.

Nosso estudo evidenciou baixas taxas de reações adversas pelo uso de DTG, após o *switch*, porém com descontinuação do esquema. Este achado está em consonância a uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados que indicou que pacientes com regimes baseados em DTG tinham um potencial duas vezes menor de trocar de esquema por quaisquer eventos adversos graves à TARV¹⁶. As reações adversas relatadas também foram similares às encontradas por Batista *et al.* (2018), sendo em comum diarreia, náusea, vômitos, tosse, tontura e dor abdominal, com taxas em torno de 0,2%¹⁷.

O ganho de peso foi um outro achado importante e que já foi relatado em outros trabalhos, tendo sido observados apenas 2 casos de descontinuação do DTG por esse fator em nosso estudo^{32,33}. A média de IMC maior que 25 Kg/m² da nossa amostra foi um fator associado a maior ganho de peso no estudo ARIA³⁶. Não houve diferença estatisticamente significativa no ganho de peso entre os sexos, diferente dos achados de outros estudos, que indicam um aumento de peso maior entre as mulheres³⁴⁻³⁶. A média de ganho de peso para a população deste estudo foi menor ($p < 0,05$) do que a encontrada em outros trabalhos, assim como o aumento médio do IMC. No estudo de Menard *et al.* (2017) houve um aumento de 3 Kg e de 1 Kg/m²³³, enquanto no estudo ARIA houve um aumento de 2,61 Kg e 1,01 Kg/m²³⁶, e no estudo de Rizzardo *et al.* (2019), um aumento de 3,82 Kg e 1,28 Kg/m²³⁵. Além disso, houve baixa taxa de pacientes com ganho de peso corporal superior a 10%, quando comparada a taxa de 18% do ARIA³⁶ e aos 20% de Menard *et al.* (2017)³³. Portanto, apesar de a literatura não relatar uma justificativa para esse aumento de peso, o uso de DTG deve ser ainda mais monitorado em pacientes que possam se prejudicar desse efeito adverso.

Com relação às mudanças nos estados nutricionais, nossos achados também foram mais sutis que outros estudos, como o estudo ARIA, que teve uma taxa de 8% de obesidade emergente, e o estudo de Menard *et al.* (2017), que teve um aumento de 13% de sobrepeso e de 9% de obesidade^{33,36}. Apesar de nossos resultados sobre o aumento de peso no *switch* terem sido mais discretos, esse é um dado positivo para a nossa população, visto que aumentos excessivos de peso podem levar a obesidade emergente e conseqüentemente ao aumento de distúrbios cardiometabólicos, como hipertensão, diabetes e dislipidemia^{35,37}. Em um estudo da coorte D:A:D, IMC menor que 18 kg/m² ou maior que 30 kg/m², hipertensão e diabetes estavam entre os fatores modificáveis não relacionados ao HIV associados a eventos graves, como óbito por qualquer causa⁵⁹.

A principal limitação desse estudo se deve a coleta de dados a partir de fontes secundárias, os prontuários eletrônicos, os quais podem ter informações não registradas e registros não padronizados de dados dos pacientes. Para diminuir esse fator limitante e complementar os dados, foram também coletadas informações do SICLOM e do SISCEL sobre a retirada dos medicamentos e resultados de exames

laboratoriais. Dessa forma, os dados encontrados dizem respeito a população HIV positiva acompanhada no CEDAP e não podem ser generalizados para outras populações.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que o *switch* de esquemas antirretrovirais variados para esquemas baseados em DTG é uma estratégia eficaz e que traz boa tolerabilidade. O sucesso virológico foi mantido após a troca e altas taxas de adesão foram encontradas com o novo esquema. Não foram identificadas altas taxas de efeitos adversos ao DTG e aumentos de peso importantes, apesar do aumento das taxas de sobrepeso e de obesidade na nossa população.

Diante disso, o *switch* deve ser estimulado pelos médicos assistentes, visto que é uma estratégia segura, que traz bons resultados de adesão, tolerabilidade e provável redução de toxicidade medicamentosa à longo prazo. Os benefícios do *switch* superaram os seus riscos, o que deve impulsionar o uso do DTG, o medicamento mais moderno e com mais evidências científicas do arsenal terapêutico do SUS, por mais pacientes acometidos pelo HIV.

REFERÊNCIAS

1. Wikiquote. Theodore Roosevelt. [Internet]. 2015. [Acesso em 3 mar. 2021]. Disponível em: <https://pt.wikiquote.org/wiki/Theodore_Roosevelt>
2. Ministério da Saúde. Tratamento para o HIV | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. [Internet]. 2017. [Acesso em 6 mai. 2020]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>>
3. Kasper, DL.; Hauser, SL.; Jameson, JL.; Fauci, AS.; Longo, DL.; Loscalzo, J. Harrison's principles of internal medicine. 19º ed. Nova York: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2015.
4. Scott Sutton S, Magagnoli J, Hardin JW. Impact of Pill Burden on Adherence, Risk of Hospitalization, and Viral Suppression in Patients with HIV Infection and AIDS Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 1 abri. 2016 [Acesso em 7 mai. 2020]; 36(4):385–401. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1728>>
5. Bonolo P de F, Gomes RR de FM, Guimarães MDC. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas da adesão. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. dez. 2007 [Acesso em 24 mai. 2020]; 16(4):267–78. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000400005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>
6. UNAIDS. Estatísticas Globais sobre HIV 2018 [Internet]. 2019. [Acesso em 6 mai. 2020]. Disponível em: <<https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2018/11/Fact-sheet-UNAIDS-novembro-2018.pdf>>
7. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2019. [Internet]. Brasília, 2019. [Acesso em 6 mai. 2020]. Disponível em: <www.aids.gov.br>
8. Shah BM, Schafer JJ, DeSimone JA. Dolutegravir: A New Integrase Strand Transfer Inhibitor for the Treatment of HIV. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 1 mai. 2014 [Acesso em 3 mar. 2020]; 34(5):506–20. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1386>>
9. Dow DE, Bartlett JA. Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV. *Infect Dis Ther* [Internet]. 24 dez. 2014 [Acesso em 24 mai. 2020]; 3(2):83–102. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s40121-014-0029-7>>
10. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. nov. 2013 [Acesso em 31 mai. 2020]; 13(11):927–35. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309913702573>>

11. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 7 nov. 2013 [Acesso em 24 mai. 2020]; 369(19):1807–18. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215541>>
12. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* [Internet]. 1 jun. 2014 [Acesso em 25 mar. 2020]; 383(9936):2222–31. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614600842>>
13. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* [Internet]. 3 ago. 2013 [Acesso em 25 mar. 2020]; 382(9893):700–8. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613612210>>
14. Meireles MV, Pascom ARP, Duarte EC, McFarland W. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy: Results from a large real-world cohort after the implementation of dolutegravir. *AIDS* [Internet]. 1 ago. 2019 [Acesso em 14 fev. 2021]; 33(10):1663–8. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082860/>>
15. Nance RM, Vannappagari V, Smith K, Johannes CB, Calingaert B, Saltus CW, et al. Virologic Failure Among People Living With HIV Initiating Dolutegravir-Based Versus Other Recommended Regimens in Real-World Clinical Care Settings. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 15 ago. 2019 [Acesso em 3 abr. 2020]; 81(5):57–72. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6649666/>>
16. Jiang J, Xu X, Guo W, Su J, Huang J, Liang B, et al. Dolutegravir(DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS Res Ther* [Internet]. 8 dez. 2016 [Acesso em 3 abr. 2020]; 13(1):30-35. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016965/>>
17. Batista CJB, Corrêa RG, Monteiro JC, Sakita K, Benzaken AS. Main adverse reactions motivating the substitution of Dolutegravir in Antiretroviral Therapy regimens in Brazil. In: 22nd International AIDS Conference – Amsterdam, the Netherlands [Internet]. Brasília, 2018. [Acesso em 3 abr. 2020]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/65835>>
18. Cardoso TS, Costa J de O, Reis EA, Silveira MR, Bonolo P de F, Santos SF dos, et al. Which antiretroviral regimen is associated with higher adherence in Brazil? A comparison of single, multi, and dolutegravir-based regimens. *Cad Saude*

- Publica [Internet]. 16 set. 2019 [Acesso em 3 abr. 2020]; 35(9). Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2019001105010&tlng=en>
19. Arruda MB, Boullosa LT, Cardoso CC, da Costa CM, Brites C, de Lima STS, et al. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet): a survey of treatment-naive individuals. *J Int AIDS Soc* [Internet]. mar. 2018 [Acesso em 3 mar. 2020]; 21(3):25-32. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jia2.25032>>
 20. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Nota informativa nº 007/2017. [Internet]. Brasília, 2017. [Acesso em 3 mar. 2020]. Disponível em: <[http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota Informativa 007 - protocolo de uso ARV - 2017.pdf](http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota%20Informativa%20007%20-%20protocolo%20de%20uso%20ARV%20-%202017.pdf)>
 21. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Nota informativa nº 03/18. [Internet]. Brasília, 2018. [Acesso em 3 mar. 2020]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/>>
 22. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos [Internet]. Brasília, 2018. [Acesso em 3 mar. 2020]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>
 23. Brites C. Estratégias de troca (switch) na terapia antirretroviral atual. *Brazilian J Infect Dis - Educ Médica Contin.* [Internet] 2017 [Acesso em 3 mar. 2020]; 2(1):24–32. Disponível em: <<https://www.bjid.org.br/en-estrategias-troca-switch-na-terapia-articulo-X2177511716525069#:~:text=A%20conclus%C3%A3o%20do%20estudo%20foi,da%20TARV%2C%20em%20curto%20prazo.&text=A%20troca%20dos%20esquemas%20antirretrovirais,adversos%20secund%C3%A1rios%20a%20drogas%20espec%C3%ADficas.>>
 24. Hilal-Dandan, R.; Brunton, LL. Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman. 2ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2015.
 25. Lee, G.; Schafer, AI. Goldman-Cecil Medicina. 25º ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltd; 2018.
 26. Prado, FC.; Ramos, JÁ.; Valle, JR. Atualização terapêutica de Prado, Ramos e Valle: Diagnóstico e tratamento. 26ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2018.
 27. Reece, JB.; Urry, LA.; Cain, ML.; Wasserman, SA.; Minorsky, PV.; Jackson, RB. Biologia de Campbell. 10ª ed. Porto Alegre: ArtMed; 2015.
 28. Costa J de O, Ceccato M das GB, Silveira MR, Bonolo P de F, Reis EA, Acurcio F de A. Effectiveness of antiretroviral therapy in the single-tablet regimen era.

- Rev Saude Publica [Internet]. 12 nov. 2018 [Acesso em 7 mai. 2020]; 52:87. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/151720>>
29. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Notícias. Tratamento para todos. [Internet]. 2013. [Acesso em 6 mai. 2020]. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/tratamento-para-todos>>
 30. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV [Internet]. Brasília, set. 2016. [Acesso em 7 mai. 2020]. Disponível em: <<http://conitec.gov.br>>
 31. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Ofício circular nº 47/2019/Cgahv/.Dcci/Svs/Ms. [Internet]. Brasília, 6 dez. 2019. [Acesso em 3 mar. 2020]. Disponível em: <<http://azt.aids.gov.br/>>
 32. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgan T, Raffanti SP, et al. Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis [Internet]. 17 mar. 2020 [Acesso em 29 nov. 2020]; 70(7):1267–74. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100116/>>
 33. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, Ravaux I, Dhiver C, Mokhtari S, et al. Dolutegravir and weight gain. AIDS [Internet]. 19 jun. 2017 [Acesso em 25 nov. 2020]; 31(10):1499–500. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00002030-201706190-00018>>
 34. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. Clin Infect Dis [Internet]. 15 set. 2020 [Acesso em 25 nov. 2020]; 71(6):1379–89. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606734/>>
 35. Rizzardo S, Lanzafame M, Lattuada E, Luise D, Vincenzi M, Tacconelli E, et al. Dolutegravir monotherapy and body weight gain in antiretroviral naïve patients. AIDS [Internet]. 1 ago. 2019 [Acesso em 29 nov. 2020]; 33(10):1673–4. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00002030-201908010-00016>>
 36. Walmsley S, Orrell C, Perez-Elias M-J, Molina J-M, Jones B, Wynne B, et al. Weight change among treatment naive women initiating dolutegravir in the ARIA study. 23rd International AIDS Conference. [Internet]. 2020 [Acesso em 29 nov. 2020]. Disponível em: <<https://cattendee.abstractsonline.com/meeting/9289/presentation/1219>>
 37. Eckard AR, McComsey GA. Weight gain and integrase inhibitors. Curr Opin Infect Dis [Internet]. 1 fev. 2020 [Acesso em 29 nov. 2020]; 33(1):10–9.

Disponível em: <<http://journals.lww.com/10.1097/QCO.0000000000000616>>

38. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* [Internet]. 1 ago. 2014 [Acesso em 10 out. 2020]; 210(3):354–62. Disponível em: <<http://www.gsk-clinicalstudywww.gsk-clinicalstudyregister.com>>
40. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ofício circular nº 2/2019/DCCI/SVS/MS. [Internet]. Brasília, 20 dez. 2019. [Acesso em 15 dez. 2020]. Disponível em: <<http://azt.aids.gov.br/>>
41. Mao J, Johnson MP, McPheeters JT, Prajapati G, Beyer AP. Healthcare resource utilization and costs in patients with HIV-1 who switched first-line antiretroviral therapy. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2 nov. 2019. [Acesso em 20 nov. 2020]; 35(11):1945–53. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2019.1644850>>
42. Raffi F, Esser S, Nunnari G, Pérez-Valero I, Waters L. Switching regimens in virologically suppressed HIV-1-infected patients: evidence base and rationale for integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-containing regimens. *HIV Med* [Internet]. 1 out. 2016 [Acesso em 25 nov. 2020]; 17:3–16. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12440>>
43. Pozniak A, Flamm J, Antinori A, Bloch M, Ward D, Berenguer J, et al. Switching to the single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI. *HIV Clin Trials* [Internet]. 4 jul. 2017 [Acesso em 25 nov. 2020]; 18(4):141–8. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15284336.2017.1338844>>
44. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results. *Lancet Infect Dis* [Internet]. jul. 2014 [Acesso em 25 nov. 2020]; 14(7):581–9. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309914707820>>
45. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutierrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* [Internet]. 17 jul. 2010 [Acesso em 25 nov. 2020]; 24(11):1697–707. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00002030-201007170-00010>>
46. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, DeJesus E, Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-

- ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* [Internet]. 30 jan. 2010 [Acesso em 25 nov. 2020]; 375(9712):396–407. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609620419>>
47. Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther* [Internet]. 12 abri. 2017 [Acesso em 26 nov. 2020]; 22(4):295–305. Disponível em: <www.clinicaltrials.gov>
 48. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS* [Internet]. 29 nov. 2017 [Acesso em 8 dez. 2020]; 31(18):2503–14. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182111/>>
 49. Goh OQ, Colby DJ, Pinyakorn S, Sacdalan C, Kroon E, Chan P, et al. Switch to dolutegravir is well tolerated in Thais with HIV infection. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 11 jul. 2019 [Acesso em 10 dez. 2020]; 22(7). Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jia2.25324>>
 50. Vitoria M, Hill A, Ford N, Doherty M, Clayden P, Venter F, et al. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low-income and middle-income countries. *AIDS* [Internet]. 31 jul. 2018 [Acesso em 9 dez. 2020]; 32(12):1551–61. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00002030-201807310-00001>>
 51. Tan M, Johnston S, Nicholls J, Gompels M. Dual therapy with renally adjusted lamivudine and dolutegravir: a switch strategy to manage comorbidity and toxicity in older, suppressed patients? *HIV Med* [Internet]. 23 out. 2019 [Acesso em 10 dez. 2020]; 20(9):634–7. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hiv.12781>>
 52. Vizcarra P, Fontecha M, Monsalvo M, Vivancos MJ, Rojo A, Casado JL. Efficacy and safety of dolutegravir plus boosted-darunavir dual therapy among highly treatment-experienced patients. *Antivir Ther* [Internet]. 2019 [Acesso em 10 dez. 2020]; 24(6):467–71. Disponível em: <<https://www.intmedpress.com/journals/avt/abstract.cfm?id=3319&pid=48>>
 53. Borghetti A, Baldin G, Lombardi F, Ciccullo A, Capetti A, Rusconi S, et al. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multicentre cohort of patients with suppressed HIV-1 replication. *HIV Med* [Internet]. 1 ago. 2018 [Acesso em 10 dez. 2020]; 19(7):452–4. Disponível em: <<https://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12611>>
 54. Castagna A, Rusconi S, Gulminetti R, Bonora S, Mazzola G, Quiros-Roldan ME, et al. Switch to dolutegravir and unboosted atazanavir in HIV-1 infected patients with undetectable viral load and long exposure to antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 1 jun. 2019 [Acesso em 10 dez. 2020]; 33(7):1256–60. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182111/>>

<<http://journals.lww.com/00002030-201906010-00017>>

55. Li JZ, Sax PE, Marconi VC, Fajnzylber J, Berzins B, Nyaku AN, et al. No Significant Changes to Residual Viremia After Switch to Dolutegravir and Lamivudine in a Randomized Trial. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1 mar. 2019 [Acesso em 10 dez. 2020]; 6(3):1–4. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofz056/5315565>>
56. Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, Bogner JR, Baker D, Khuong-Josses M-A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir–rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV* [Internet]. 1 set. 2019 [Acesso em 9 dez. 2020]; 6(9):576–87. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301819301493>>
57. Baldin G, Ciccullo A, Rusconi S, Capetti A, Sterrantino G, Colafigli M, et al. Long-term data on the efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multi-centre cohort of HIV-1-infected, virologically suppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 1 dez. 2019 [Acesso em 10 dez. 2020]; 54(6):728–34. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857919302456>>
58. World Health Organization (WHO). *Physical Status: The use and interpretation of anthropometry* [Internet]. Geneva, 1995. [Acesso em 1 jan. 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf?sequence=1>
59. Smith C, Sabin A C, D Lundgren J, Thiebaut R, Weber R, Law M, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study: The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study group. *AIDS* [Internet]. 19 jun. 2010 [Acesso em 20 jan. 2021]; 24(10):1537–48. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20453631/>>

APÊNDICE – Ficha clínica para coleta dos dados

SWITCH DTG N ____ DATA SWITCH: __/__/__ Retiradas TARV PósSwitch: ____

NOME: _____ SAH _____ SMART _____

DATA Matrícula: __/__/__ IDADE : ____ DATA Nascimento: __/__/__

SEXO: 1 Masc 2 Fem PROCEDÊNCIA: 1 Salvador 2 Outro _____

ESCOLARIDADE: 1 analfabeto 2 até 1º grau 3 até 2º grau 4 superior ou+

DATA DIAGNÓSTICO HIV: __/__/__ DATA INÍCIO TARV: __/__/__

DATA: __/__/__ PESO INICIAL: _____
PRIMEIRO Peso e Data registrado

DATA: __/__/__ PESO PRÉ SWITCH: _____
Peso e Data mais próxima da data ANTES do SWITCH

DATA: __/__/__ PESO PÓS SWITCH: _____
Peso e Data preferencialmente de 6 meses a 1 ano a data do SWITCH

DATA ÚLTIMA CONSULTA MÉDICA: __/__/__

ULTIMA VISITA CEDAP: __/__/__

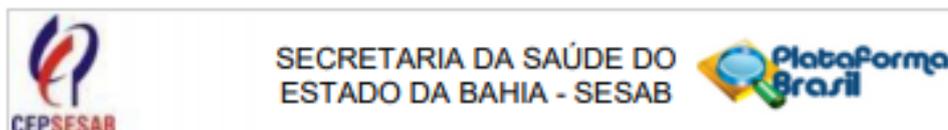
TRANSFERÊNCIA: 1 Não 2 Sim. DATA: __/__/__

ÓBITO: 1 Não 2 Sim. DATA: __/__/__ CAUSA: _____

OBSERVAÇÃO: _____

EXAMES CD4/CV	DATA	RESULTADO
1º CD4	__/__/__	
1ª CV	__/__/__	
CD4 PRÉ SWITCH (mais próximo da data antes do switch)	__/__/__	
CV PRÉ SWITCH (mais próximo da data antes do switch)	__/__/__	
CD4 PÓS SWITCH (6 meses a 1 ano após a data do switch)	__/__/__	
CV PÓS SWITCH (6 meses a 1 ano após a data do switch)	__/__/__	

ANEXO - Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de Coorte Ambispectiva em pacientes HIV acompanhados em um centro de referência na Bahia-Brasil no período de 2001 e 2030

Pesquisador: FABIANNA MARCIA MARANHÃO BAHIA SOUZA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 69391717.6.0000.0052

Instituição Proponente: CENTRO ESTADUAL ESPECIALIZADO EM DIAGNÓSTICO ASSISTÊNCIA E

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.219.342

Apresentação do Projeto:

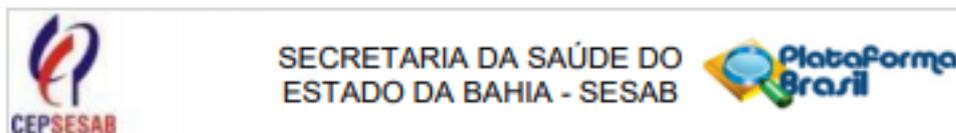
Trata-se de projeto desenvolvido junto ao Centro Estadual Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa, proposto por Fabianna Márcia Maranhão Bahia Souza e equipe. Estudo observacional, tipo Coorte Ambispectiva, que incluirá todos os pacientes HIV positivos acima de 18 anos cadastrados no CEDAP que concordarem em participar do estudo, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os eventos e desfechos serão avaliados retrospectivamente no início do estudo e prospectivamente, em seguida. A coorte terá 2 fases: 1. Coorte retrospectiva (2001-2016) – pacientes cadastrados no CEDAP a partir de 2001 serão identificados e avaliados para o desenvolvimento de comorbidades, coinfeções, falha terapêutica, neoplasias, etc e morte. 2. Coorte prospectiva (2017-2031) – pacientes admitidos no CEDAP a partir de Março 2017 serão acompanhados para o desenvolvimento de comorbidades, co-infecções, falha terapêutica, neoplasias, etc e morte. Os dados irão compor um banco, que passará por análises estáticas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Conhecer a mortalidade da população HIV positiva do CEDAP em 30 anos de acompanhamento.

Endereço: Av. ACM, 3824, Ed. Capem, Bloco B - 7º - Iguaçu
Bairro: Rio Vermelho **CEP:** 41.950-610
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3334-1888 **Fax:** (71)3116-5333 **E-mail:** sesab.cep@saude.ba.gov.br



Continuação do Parecer: 2.219.342

Objetivo Secundário:

Descrever as características clínicas da população HIV positiva do CEDAP.

Estimar as taxas de incidência de Aids e de mortalidade, ano a ano, durante o período de 30 anos da coorte.

Descrever os principais fatores de risco de progressão da Aids.

Descrever as infecções oportunistas mais comuns nos pacientes com Aids.

Descrever o estágio de infecção pelo HIV, conforme a classificação do CDC, nos pacientes admitidos no CEDAP.

Avaliar as características sócio- demográficas da população atendida no CEDAP HIV positiva (sexo, idade, raça e escolaridade).

Conhecer a prevalência e incidência de idosos portadores de HIV/Aids.

Avaliar a prevalência e incidência de comorbidades não relacionadas a Aids como Doença cardiovascular, neoplasias, alterações ósseas, doenças renais, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM).

Avaliar a prevalência e incidência de co-infecções com Tuberculose, Hepatites B e C e HTLV.

Descrever a prevalência de distúrbios psiquiátricos.

Definir a incidência de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs).

Descrever as principais patologias odontológicas.

Descrever a demanda de acompanhamento em Psicologia e adesão a esta terapia.

Analisar a efetividade da TARV, tendo por referência os parâmetros virológicos, imunológicos e clínicos em pacientes HIV positivos.

Definir a prevalência e incidência de falha terapêutica entre os pacientes em uso de terapia antirretroviral em acompanhamento no CEDAP.

Avaliar os principais fatores que dificultam a adesão a terapia antirretroviral (TARV) na população infectada pelo HIV no CEDAP.

Avaliar a interação medicamentosa, interferência da polifarmácia na adesão à TARV e a incidência de eventos adversos associados a TARV.

Estimar a mediana do tempo de progressão da infecção pelo HIV até a Aids com e sem TARV.

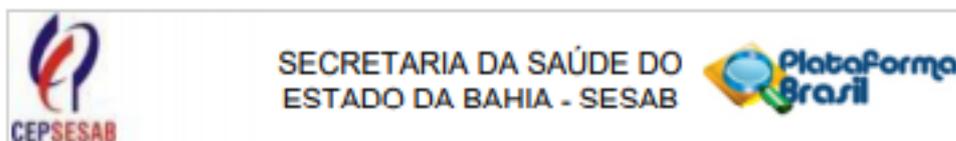
Estimar a mediana do tempo de progressão da Aids até o óbito, segundo o período do diagnóstico de Aids.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora apresenta os seguintes riscos e benefícios.

Riscos:

Endereço: Av. ACM, 3824, Ed. Capem, Bloco B - 7º - Iguatemi
 Bairro: Rio Vermelho CEP: 41.950-610
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3334-1888 Fax: (71)3116-5333 E-mail: sesab.cep@saude.ba.gov.br



Continuação do Parecer: 2.219.342

Os riscos deste projeto serão mínimos, uma vez que os dados coletados fazem parte do acompanhamento ambulatorial regular de todos os pacientes atendidos no CEDAP. Não está prevista nenhuma intervenção na população, pois trata-se de uma coorte observacional. Será garantido o sigilo, confidencialidade e privacidade e cada paciente terá um código numérico de identificação no banco de dados. Este código será usado apenas pelos pesquisadores envolvidos no estudo.

Benefícios:

Este projeto trará benefícios à população HIV positiva, pois poderemos conhecer as características demográficas e clínicas da infecção pelo HIV, assim como dados de morbidade e mortalidade da população. Essas informações poderão gerar modificações e melhorias diretas no acompanhamento da população com este agravo, proporcionando aumento sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes infectados pelo HIV.

Os riscos estimados são coerentes a proposta do estudo e são apresentadas estratégias para miniza-los. Os benefícios podem trazer contribuições reais a saúde da população alvo do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta grande relevância social e clínica, podendo trazer efetiva contribuição para a saúde pública da Bahia e da população alvo do estudo, através do conhecimento das suas características. A eticidade da pesquisa e a metodologia são coerentes aos objetivos propostos. Destaca-se que o estudo terá uma longa duração, devendo ser bem planejado a equipe e o orçamento para sua execução.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou todos os termos descritos abaixo:

Carta de anuência da instituição - fornecida pela diretora da instituição.

Declaração de infraestrutura da instituição - fornecida pela diretora da instituição.

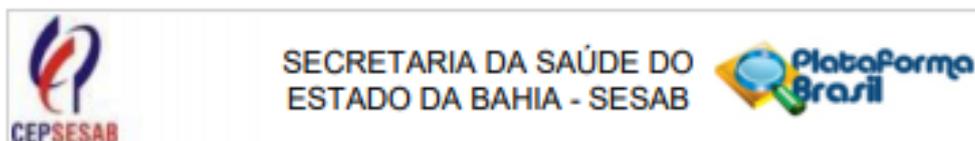
Folha de rosto - assinada pela pesquisadora e diretora da instituição proponente.

Orçamento - apresentado de forma detalhada, mas a pesquisadora declara que o financiamento é próprio.

Cronograma - apresentado de forma detalhada.

Termo de consentimento livre e esclarecido - está escrito na forma de convite, com linguagem adequada aos colaboradores, contem elementos obrigatórios sinalizados pela Resolução 466, como: o contato do pesquisador e do CEP; descrição da participação do sujeito; explicitação dos

Endereço: Av. ACM, 3824, Ed. Capem, Bloco B - 7º - Iguatemi
Bairro: Rio Vermelho **CEP:** 41.950-610
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3334-1888 **Fax:** (71)3116-5333 **E-mail:** sesab.ccp@saude.ba.gov.br



Continuação do Parecer: 2.219.342

riscos e das formas de minimiza-los; esclarecimento sobre a ausência de ônus, a possibilidade de retirar o consentimento a qualquer momento, a garantia de anonimato e sigilo.

Instrumento de coleta de dados - não foi apresentado de forma separado, mas está disponível no projeto detalhado.

Recomendações:

Recomenda-se avaliar a possibilidade de financiamento para a pesquisa, como forma de garantir a viabilidade financeira para a sua execução, em virtude da longa duração do mesmo, e evitar a utilização de recursos públicos para compra de materiais como mobiliário, impressora e computador, como visto no orçamento.

Solicita-se esclarecimento sobre a assinatura do TCLE: será assinado por todos os sujeitos ou apenas os que farão parte da etapa prospectiva?

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações que inviabilizem a realização do estudo. Contudo, considerando o elevado tempo estabelecido para o seguimento dos participantes (15 anos) e a expressiva quantidade de objetivos secundários (19), destaca-se a possível necessidade de nova apreciação ética para a realização de estudos futuros.

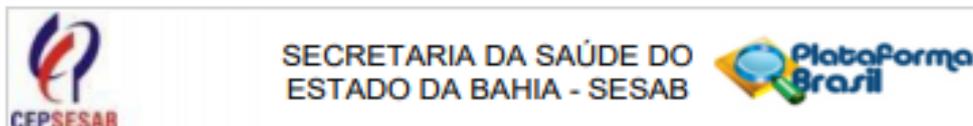
Considerações Finais a critério do CEP:

Conclui-se que o projeto atende aos critérios da ética em pesquisa com seres humanos e satisfaz as exigências da Resolução 466/2012.

Destaca-se, conforme institui a Resolução 466/2012, que o pesquisador deve:

- 1) desenvolver o projeto conforme aprovado pelo CEP;
- 2) elaborar e apresentar relatórios parciais e finais para o CEP;
- 3) manter em arquivo, sob sua guarda, por 05 anos, todos os dados coletados para pesquisa, bem como outros documentos utilizados;
- 4) apresentar informações sobre o desenvolvimento da pesquisa a qualquer momento, quando solicitadas pelo CEP;
- 5) comunicar e justificar ao CEP todas as alterações realizadas no projeto, bem como, sua interrupção, ocorridas após a aprovação do protocolo pelo CEP.

Endereço: Av. ACM, 3824, Ed. Capemí, Bloco B - 7º - Iguaítemi
 Bairro: Rio Vermelho CEP: 41.950-810
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3334-1888 Fax: (71)3116-5333 E-mail: sesab.ccp@saude.ba.gov.br



Continuação do Parecer: 2.219.342

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_898156.pdf	02/06/2017 10:42:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_Coorite.pdf	02/06/2017 10:26:03	MONALIZA CARDOZO REBOUÇAS	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA_COORTE.pdf	02/06/2017 10:25:21	MONALIZA CARDOZO REBOUÇAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_coorite.pdf	02/06/2017 10:22:57	MONALIZA CARDOZO REBOUÇAS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_detalhado.pdf	02/06/2017 10:19:31	MONALIZA CARDOZO REBOUÇAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_infraestrutura_coorite.pdf	02/06/2017 10:18:14	MONALIZA CARDOZO REBOUÇAS	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	02/06/2017 10:15:25	MONALIZA CARDOZO REBOUÇAS	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	02/06/2017 10:04:53	MONALIZA CARDOZO REBOUÇAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 15 de Agosto de 2017

Assinado por:
CARLOS ALBERTO LIMA DA SILVA
(Coordenador)

Endereço: Av. ACM, 3824, Ed. Capem, Bloco B - 7º - Iguaçu
Bairro: Rio Vermelho CEP: 41.950-610
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3334-1888 Fax: (71)3116-5333 E-mail: sesab.ccp@saude.ba.gov.br