IMPAACT P1115

TRATAMENTO INTENSIVO MUITO PRECOCE DE LACTENTES INFECTADOS POR HIV PARA ALCANÇAR A REMISSÃO DO HIV: ESTUDO DE FASE I/II DE PROVA DE CONCEITO

Um estudo multicêntrico da International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network

Patrocinador:
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas - NIAID)

Eunice Kennedy Shriver
National Institute of Child Health and Human Development (Instituto Nacional Eunice Kennedy Shriver de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano - NICHD)

Apoio farmacêutico:
Merck Research Laboratories

National Institute of Allergy and Infectious Diseases Vaccine Research Center (Centro de Pesquisas sobre Vacinas do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas - NIAID)

ID de estudo DAIDS Nº 11954
IND Nº 133,017

IMPAACT HIV Cure

Copresidentes do Protocolo: Dra. Yvonne Bryson
Dra. Ellen Chadwick

Vice-presidente do Protocolo: Mark Cotton, M.Med, FCPaed

Supervisor Médico do NIAID: Dr. Patrick Jean-Philippe

Supervisor Médico do NICHD: Dr. Rohan Hazra

Especialistas em Estudos Clínicos: Anne Coletti, MS
Charlotte Perlowski, MSPH

Versão FINAL 2.0
17 de setembro de 2018
ÍNDICE

PÁGINA DE ASSINATURAS DO PROTOCOLO ................................................................. 6
MEMBROS DA EQUIPE DO PROTOCOLO .................................................................. 7
DEFINIÇÕES PRINCIPAIS ............................................................................................ 10
ABREVIACÕES E ACRÓNILOS .................................................................................. 10
ESQUEMA .................................................................................................................. 13
1.0 INTRODUÇÃO .................................................................................................... 16
  1.1 Fundamentos e justificativa do estudo ............................................................... 16
  1.2 Interrupção do tratamento para avaliar a remissão do HIV .................................. 19
  1.3 Interrupção planejada do tratamento em crianças e adultos infectados com HIV tratados durante a infecção crônica por HIV ........................................................................... 19
  1.4 Interrupção planejada do tratamento após infecção aguda .................................. 20
  1.5 Tempo de interrupção de tratamento ................................................................. 22
  1.6 Justificativa para melhorar as opções antivirais para o tratamento muito precoce da infecção perinatal por HIV ......................................................................................... 23
  1.7 Justificativa para a dosagem de nevirapina e lopinavir ritonavir .................................. 25
  1.8 Justificativa para o uso de raltegravir em crianças ............................................. 25
  1.9 Justificativa para a dosagem de VRC-HIVMAB060-00-AB (VRC01) ..................... 28
  1.10 Justificativa para as coortes de fórmula e a amamentação e foco em lactentes infectados com HIV adquirido in utero ..................................................................................... 30
  1.11 Justificativa para inscrever lactentes infectados com HIV que iniciaram a TAR em 48 horas após o nascimento em um ambiente clínico ......................................................... 31
  1.12 Justificativa para o estudo do citomegalovírus congênito (CMVc) ...................... 31
  1.13 Justificativa para a avaliação de reservatórios de HIV no sistema nervoso central (SNC) .................................................................................................................. 32
2.0 OBJETIVOS DO ESTUDO .................................................................................. 32
  2.1 Objetivo primário ............................................................................................... 32
  2.2 Objetivos secundários ....................................................................................... 32
  2.3 Objetivos exploratórios ..................................................................................... 33
3.0 DESENHO DO ESTUDO .................................................................................. 33
  3.1 Regimes do estudo ............................................................................................ 33
  3.2 Coortes do estudo ............................................................................................ 34
  3.2.1 Metas de acréscimo de coorte por regime ...................................................... 34
  3.2.2 Plano de acréscimo por regime ...................................................................... 34
  3.3 Etapas do estudo .............................................................................................. 35
4.0 SELEÇÃO E INSCRIÇÃO DE PARTICIPANTES ............................................. 36
  4.1 Critérios de inclusão materna .......................................................................... 36
  4.2 Critérios de inclusão infantil, Etapa 1, Avaliação e tratamento inicial de lactentes em alto risco ........................................................................................................... 38

IMPAACT P1115
 Versão FINAL 2.0
 Página 2 de 185 17 de setembro de 2018
4.3 Critérios de inclusão infantil, Etapa 2, Gestão de lactentes com infecção por HIV adquirida in utero confirmada ................................................................. 38
4.4 Critérios de inclusão infantil, Etapa 3, Interrupção do tratamento ........................................... 39
4.5 Critérios de inclusão infantil, Etapa 4, Reinício do tratamento .................................................. 41
4.6 Critérios de exclusão de lactentes, Etapa 1 e Etapa 2 ............................................................ 41
4.7 Medicamentos concomitantes que requerem pré-aprovação ......................................................... 41
4.8 Procedimentos de inscrição ........................................................................................................ 42
4.9 Procedimentos de coinscrição .................................................................................................... 43

5.0 TRATAMENTO DO ESTUDO .................................................................................................. 43

6.0 GESTÃO DE PARTICIPANTES ................................................................................................. 52

6.1 Diretrizes de gestão de toxicidade geral ................................................................................... 54
6.2 Diretrizes específicas de gestão da toxicidade .......................................................................... 56
6.2.1 Anemia e neutropenia ........................................................................................................... 56
6.2.2 Erupção cutânea .................................................................................................................. 57
6.2.3 Toxicidade hepática ............................................................................................................. 58
6.2.4 Hiperbilirrubinemia ............................................................................................................. 60
6.2.5 Monitoramento da reatogenicidade em lactentes que estejam recebendo VRC01 ............... 61
6.3 Plano de gestão de participantes ............................................................................................. 67
6.3.1 Avaliação e tratamento inicial de lactentes em alto risco (ETAPA 1) .............................. 67
6.3.2 Gestão de lactentes com infecção por HIV adquirida in utero confirmada (Etapa 2) .... 68
6.3.2.1 Coorte 1 ......................................................................................................................... 68
6.3.2.2 Coorte 2 ......................................................................................................................... 68
6.3.2.3 Gestão de ARV na Coorte 1 e na Coorte 2 ................................................................. 68
6.3.2.4 Avaliação para determinar a elegibilidade para a interrupção do tratamento .......... 69
6.3.3 Interrupção do tratamento (Etapa 3) .................................................................................... 71
6.3.4 Reinício da TAR (Etapa 4) ................................................................................................. 72
6.3.5 Gestão de lactentes coinfetados com tuberculose ............................................................... 72
6.3.6 Gestão de lactentes submetidos à punção lombar para cuidados clínicos ....................... 72
6.3.7 Gestão das mães dos lactentes inscritos .............................................................................. 72
6.3.8 Avaliações laboratoriais ...................................................................................................... 73
6.4 Descontinuação precoce do acompanhamento do estudo ......................................................... 74
6.4.1 Os lactentes serão retirados do estudo pelas seguintes razões: ........................................ 74
6.4.2 As mães serão retiradas do estudo pelas seguintes razões: ................................................. 74

7.0 RELATÓRIO DE EVENTO ADVERSÓ URGENTE (EAE) ..................................................... 75

7.1 Relatório de EAE para DAIDS ................................................................................................. 75
7.2 Requisitos de relatório de EAE deste estudo .......................................................................... 75
7.3 Classificação da gravidade de eventos adversos ...................................................................... 75
7.4 Período de relatório de EAE .................................................................................................. 76

8.0 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS ................................................................................... 77

8.1 Desenho geral .......................................................................................................................... 77
8.2 Medicações de resultado .......................................................................................................... 78
8.3 Randomização e estratificação ............................................................................................... 79
8.4 Tamanho da amostra e acrêscimo ............................................................................................ 79
8.5 Monitoramento ....................................................................................................................... 86
8.6 Análises ..................................................................................................................................... 90
Tabela 1: Objetivos dos tamanhos de amostras para lactentes infectados com HIV

- 1.0 Objetivos farmacológicos
- 1.1 Dados primários e secundários
- 1.2 Análise laboratorial e relatórios
- 1.3 Desenho do estudo, modelagem e análise de dados

ANEXO II-A
ANEXO II-B
ANEXO II-C
ANEXO II-D
ANEXO II-E
ANEXO III
ANEXO IV-A
ANEXO IV-B
ANEXO IV-C
ANEXO IV-D
ANEXO IV-E
ANEXO IV-F
ANEXO IV-G

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Objetivos dos tamanhos de amostras para lactentes infectados com HIV

Tabela 2: Probabilidade de observar 20-40 recém-nascidos infectados com HIV adquirido in utero

Tabela 3: Probabilidade de observar nenhum evento (por exemplo, remissão do HIV ou cumprimento dos critérios de interrupção da TAR) e de observar pelo menos 1-20 eventos

Tabela 4: Intervalo de confiança (IC) de 95% para a probabilidade de um evento

Tabela 5: Probabilidade de cumprir as diretrizes para pausar a interrupção de TAR para uma revisão ad hoc do SMC sob uma gama de probabilidades verdadeiras hipotéticas de rebote.
Eu conduzirei este estudo de acordo com as disposições deste protocolo e todos os documentos aplicáveis relacionados ao protocolo. Eu concordo em conduzir este estudo em conformidade com as regulamentações dos Serviços de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (EUA) (United States Health and Human Service) (45 CFR 46); regulamentos aplicáveis da agência regulatória Norte Americana (Food and Drug Administration - EUA); Diretrizes para Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (E6); determinações do Comitê de Ética em Pesquisa Institucional; todas as leis e regulamentos nacionais, estaduais e locais e outros requisitos aplicáveis (por exemplo, Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, Divisão de AIDS) e políticas institucionais.

Assinatura do Pesquisador Principal

Data
MEMBROS DA EQUIPE DO PROTOCOLO

Consulte o Manual de Procedimentos (MOP) específico do estudo para obter orientações detalhadas sobre o tratamento de perguntas relacionadas ao estudo e outras comunicações com a equipe do protocolo.

Copresidentes do Protocolo
Dra. Yvonne Bryson
Global Pediatric Infectious Diseases
David Geffen School of Medicine at UCLA
10833 Le Conte Ave. MDCC 22-442
Los Angeles, CA 90095-1752
Tel.: (310)-825-5235
E-mail: ybryson@mednet.ucla.edu

Dra. Ellen Chadwick
Northwestern University Feinberg School of Medicine, Division of Infectious Diseases
Ann & Robert H. Lurie Children’s Hospital of Chicago
225 E. Chicago Ave,
Chicago, IL 60611
Tel.: (312)-227-4080
E-mail: egchadwick@luriechildrens.org

Supervisor Médico da Divisão de AIDS
Dr. Patrick Jean-Philippe
Maternal Adolescent Pediatric Research Branch
DAIDS/NIADV/NIH
5601 Fishers Lane, Room 8B49
MSC 9831
Rockville, MD 20852-9831
Tel.: 240-292-4790
E-mail: jeanphilippe@niaid.nih.gov

Vice-presidente do Protocolo:
Mark Cotton, M.Med, FCPaed (SA), DCH (SA), DTM&H, PhD
Department Paediatrics & Child Health
Faculty of Health Science
FAMCRU, Stellenbosch University
P.O. Box 19063
Tygerberg, 7505
South Africa
Tel.: 27 21 938 4219
E-mail: mcot@sun.ac.za

Supervisor Médico do NICHD
Dr. Rohan Hazra
Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development
6710B Rockledge Drive, Room 2113
MSC 7002
Bethesda, MD 20817
Tel.: (301)-435-6868
E-mail: hazrar@mail.nih.gov

Gerentes de Dados do Protocolo
Bonnie Zimmer, BS
Frontier Science and Technology Research Foundation (FSTRF)
4033 Maple Road
Amherst, NY 14226
Tel.: 716-834-0900, x7260
E-mail: zimmer@fstrf.org

Christina Reding, M.P.H.
Frontier Science and Technology Research Foundation (FSTRF)
4033 Maple Road
Amherst, NY 14226
Tel.: 716-834-0900, x7339
E-mail: reing@fstrf.org

Gerentes de Dados do Laboratório
Katelyn Hergott, M.P.H.
Frontier Science and Technology Research Foundation (FSTRF)
4033 Maple Road
Amherst, NY 14226
Tel.: 716-834-0900, x7212
E-mail: cperlowski@fhi360.org

Estatísticos do Protocolo
Camlin Tierney, PhD
Statistical e Data Analysis Center
Harvard TH Chan School of Public Health
FXB Building Room 611
651 Huntington Avenue
Boston, MA 02115-6017
Tel.: 617-432-0547
E-mail: tierney@sdac.harvard.edu

Bryan Nelson
Statistical e Data Analysis Center
Harvard TH Chan School of Public Health
FXB Building Room 625
651 Huntington Avenue
Boston, MA 02115-6017
Tel.: 617-432-7130
E-mail: bnelson@sdac.harvard.edu

Farmacêutico do Protocolo
Lynette Purdue, Doutora em Farmácia
Contratante
DAIDS/NIAID/NIH
5601 Fishers Lane, RM 9E28
MSC 9830
Rockville, MD 20852-9830
Tel.: 240-627-3061
lpurdue@niaid.nih.gov

Representante de Campo
Chivon D. Jackson, R.N., B.S.N., C.C.R.P.
Study Coordinator
Baylor/Texas Children's Hospital
Allergy and Immunology
6621 Fannin Street, MC: FC330.01
Houston, TX 77030
Tel.: 832-824-1339
E-mail: cdmcnull@texaschildrenshospital.org

Virologista do Protocolo
Dra. Deborah Persaud
Johns Hopkins University
Department of Pediatric Infectious Diseases
720 Rutland Avenue
Ross Building, Room 1170
Baltimore, MD 21205
Tel.: (410) 432-2175
E-mail: dpers@jhmi.edu

E-mail: hergott@fstrf.org
Rebecca LeBlanc
Frontier Science and Technology Research Foundation, Inc.
4033 Maple Road
Amherst, NY 14226
Tel.: 716-834-0900
E-mail: leblanc@fstrf.org

Investigadores
Diana Clarke, Doutora em Farmácia
Section of Pediatric Infectious Diseases
Boston Medical Center
670 Albany Street, 6th Floor
Boston, MA 02118
Tel.: 617-414-7508
E-mail: diana.clarke@bmc.org

Dra. Elizabeth (Betsy) McFarland
University of Colorado School of Medicine
Pediatric Infectious Diseases
Children’s Hospital Colorado
13123 East 16th Avenue, B055
Aurora, CO 80045
Tel.: 303-724-3447
E-mail: betsy.mcfarland@uchsc.edu

Dr. Theodore Ruel
Assistant Professor
Division of Infectious Disease
Department of Pediatrics
UCSF Benioff Children’s Hospital
University of California, San Francisco
500 Parnassus Avenue
San Francisco, CA 94143-0113
Tel.: (415)-476-9197
E-mail: Ruelt@peds.ucsf.edu

Dr. Stephen Spector
University of California, San Diego
Department of Pediatrics
Stein Clinical Research Building, Room 430
9500 Gilman Drive
MC 0672
La Jolla, CA, 92037-0672
Tel.: 858-534-0555
E-mail: saspector@ucsd.edu

Imunologista do Protocolo
Dra. Katherine Luzuriaga
Diretora, UMass Center for Clinical and Translational Research
University of Massachusetts Medical School
Biotech II, Suite 318, 375 Plantation Street,
Worcester, MA 01605
Tel.: 508-856-6282
E-mail: katherine.luzuriaga@umassmed.edu
DEFINIÇÕES PRINCIPAIS

Infecção por HIV adquirida in utero é definida como pelo menos um exame positivo de ácido nucleico de amostra de sangue coletada em até 48 horas após o nascimento, confirmada com um segundo exame positivo de ácido nucleico feito com outra amostra de sangue.

A remissão do HIV é definida como HIV-RNA plasmático indetectável durante 48 semanas após a interrupção da ART.

Idade pós-menstrual é calculada adicionando-se a idade pós-natal à idade gestacional no nascimento.

ABREVIAÇÕES E ACRÔNIMOS

3TC Lamivudina
ALT Alanina aminotransferase
TAR Terapia antirretroviral
ARV Antirretroviral
AST Aspartato aminotransferase
AUC Área sob a curva
CHAPAS-1 Crianças com HIV na África – Farmacocinética e aderência a regimes antirretrovirais simples
CHED Crianças com HIV em terapia antirretroviral precoce
IC Intervalo de confiança
CLIA Lei de melhoria de laboratório clínico
CMC Comitê de Gestão Clínica
NEM Sistema Nervoso Central
CRF Formulário de relato de caso
CRPMC Centro de Gestão de Produtos de Pesquisa Clínica
LCR Líquido cefalorraquidiano
DACS 095 Farmacocinética da nevirapina em recém-nascidos e lactentes: Uma análise populacional
DAIDS Divisão de AIDS
DBS Análise de sangue seco
DNA Ácido desoxirribonucleico
EAE Evento adverso urgente
CE Comitê de Ética
EQA Garantia de qualidade externa
FDA Food and Drug Administration (Estados Unidos)
HAART Terapia antirretroviral altamente ativa
HIV Vírus da imunodeficiência humana
HPTN 012 Estudo de fase IIB para determinar a eficácia do AZT oral e a eficácia da nevirapina oral na prevenção da transmissão vertical da infecção do HIV-1 em grávidas da Uganda e em seus filhos recém-nascidos
HPTN 046  Estudo de fase III para determinar a eficácia e segurança de um regime estendido de nevirapina em crianças nascidas de mulheres infectadas com HIV para prevenir a transmissão vertical do HIV durante a amamentação

IMPAACT  International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group

NICHD/HPTN 040  Estudo de fase III randomizado sobre a segurança e eficácia de 3 regimes com ARV neonatal para prevenção da transmissão de HIV-1 intraparto

P1066  Estudo de fase I/II multicêntrico, aberto, não comparativo para avaliar a segurança, tolerância, farmacocinética e atividade antirretroviral do raltegravir (Isentress™, MK-0518) em crianças e adolescentes infectados com HIV-1.

P1097  Farmacocinética e segurança do raltegravir em recém-nascidos

P1110  Estudo de fase I para avaliar a segurança e farmacocinética do raltegravir em crianças expostas ao HIV com grande risco de adquirir a infecção pelo HIV-1

IQA  Programa de garantia de qualidade imunológica da DAIDS

CRI  Comitê de Revisão Institucional

IRIS  Síndrome da reconstituição imune inflamatória

LAR  Representante legalmente autorizado

LOD  Limite de detecção (para um ensaio de RNA do HIV)

LPC  Gráfico de processamento laboratorial

LPV/r  Lopinavir/ritonavir

MDP  Manual de procedimentos

NIAID  National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NNRTI  Inibidor não nucelosídeo da transcriptase reversa

NRTI  Inibidor nucleosídeo/nucleotídeo da transcriptase reversa

NVP  Nevirapina

OPH03  Terapia 03 de otimização pediátrica para HIV

PACTG 345  Estudo de fase I/II de terapia com ritonavir em crianças infectadas com HIV-1

PACTG 356  Terapia de combinação antirretroviral intensiva e precoce em bebês e crianças infectados com HIV-1

PACTG P1030  Estudo de fase I/II de lopinavir/ritonavir em lactentes infectados com HIV-1 com menos de 6 meses de idade

PCR  Reação em cadeia da polimerase

PCP  Pneumonia por Pneumocystis carinii

PENTA  Paediatric European Network for the Treatment of AIDS

PENTA 11  Treatment Interruption in Children with Chronic HIV-Infection (Interrupção do tratamento em crianças com infecção crônica por HIV): Estudo TICCH

IP  Inibidor da protease

IDP  Número de identificação do paciente

PK  Farmacocinética

PRIMO-SHM  Sem tratamento versus 24 ou 60 semanas de tratamento com antirretroviral durante a infecção primária de HIV: Estudo randomizado Primo-SHM

PRO  Escritório de registro de protocolo da Divisão de AIDS

PTC  Controladores pós-tratamento

PTI  Interrupção planejada do tratamento

RAL  Raltegravir

ER  Entidade reguladora

RNA  Ácido ribonucleico

RSC  Centro de suporte regulamentar

SES  Sistema de inscrição de participante

SETPOINT  Efeito da terapia antirretroviral precoce versus tardia no patamar virológico em indivíduos recém-infetados por HIV-1: Estudo de Setpoint/ACTG A5217

IDE  Número de identificação do estudo
SMART Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (Estratégias de gestão de terapia antirretroviral)
SMC Comitê de monitoramento do estudo
SPARTAC Terapia antirretroviral de pulso curto na soroconversão
STI Interrupção estruturada do tratamento
SUSAR Suspeita de reações adversas graves e inesperadas
TNA Ácido nucleico total
EUA Estados Unidos
VISCONTI Estudos virológicos e imunológicos em controladores após a interrupção do tratamento
VQA Programa de garantia de qualidade virológica da DAIDS
OMS Organização Mundial da Saúde
ZDV Zidovudina
Estudo exploratório de fase I/II de prova de conceito

Espera-se que até 905 pares mães-lactentes sejam inscritos:

- 460 pares mães-lactentes foram inscritos no âmbito do protocolo versão 1.0 para identificar 54 lactentes com infecção por HIV adquirida in utero.
- Espera-se que aproximadamente 445 pares mães-lactentes estejam inscritos no âmbito do protocolo versão 2.0 para identificar aproximadamente 45 lactentes com infecção por HIV adquirida in utero.

Coorte 1: Lactentes em alto risco de infeção por HIV adquirida in utero; definidos como tendo nascido de uma mãe com infecção por HIV presumida ou confirmada e que não tenha recebido nenhum antirretroviral durante a gravidez; inscritos com suas mães no prazo de 48 horas após o nascimento.

Coorte 2: Lactentes infectados com HIV adquirido in utero iniciados em terapia antirretroviral (TAR); definidos como apresentando pelo menos um exame de ácido nucleico (NAT) do HIV positivo de uma amostra coletada no prazo de 48 horas após o nascimento fora do estudo e tendo iniciado um regime de TAR elegível no prazo de 48 horas após o nascimento fora do estudo; inscritos com suas mães no prazo de 10 dias após o nascimento.

Consulte a Seção 4.0 para ver os requisitos de elegibilidade materna e infantil.

Regimes do Estudo

Três regimes terapêuticos intensivos precoces serão avaliados:

- **Regime 1L**: Dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo MAIS nevirapina MAIS lopinavir/ritonavir (2 NRTIs + NVP + LPV/r)
- **Regime 2R**: Dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo MAIS nevirapina MAIS raltegravir (2 NRTIs + NVP + RAL)
- **Regime 2RV**: Dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo MAIS nevirapina MAIS raltegravir + anticorpo monoclonal VRC01 (2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01)

Consulte a Seção 3.0 para ver informações sobre a atribuição de coortes a cada regime e a Seção 5.0 para obter informações detalhadas sobre cada regime.
DESENHO DO ESTUDO:  

Etapa 1: Os lactentes da Coorte 1 serão inscritos na Etapa 1 para avaliação da infecção por HIV e início da terapia intensiva precoce no prazo de 48 horas após o nascimento. Os lactentes nos quais a infecção por HIV adquirida in utero for excluída trocarão de regime do estudo para a profilaxia perinatal padrão, de acordo com as diretrizes locais, no prazo de duas semanas; esses lactentes continuarão no monitoramento de segurança da Etapa 1 por duas semanas adicionais, serão submetidos ao exame final de HIV com aproximadamente 12 semanas de idade e depois sairão do estudo. Os lactentes nos quais a infecção por HIV adquirida in utero for confirmada entrarão na Etapa 2 pelo menos duas semanas após a inscrição na Etapa 1.

Etapa 2: Os lactentes da Coorte 1 identificados com infecção por HIV adquirida in utero e os lactentes da Coorte 2 entrarão na Etapa 2 e receberão o regime do estudo por até 192 semanas. Começando na Etapa 2, Semana 84, as crianças que alcançarem a supressão do RNA do HIV até a Semana 24 e mantiverem essa supressão, sem detecção de RNA do HIV na Semana 48 ou após, serão avaliadas para possível interrupção do tratamento.

Etapa 3: As crianças na Etapa 2 que atenderem aos critérios para interrupção do tratamento entrarão na Etapa 3, pararão a TAR e serão monitoradas cuidadosamente nesta etapa em relação ao rebote viral por até cinco anos.

Etapa 4: As crianças que apresentarem rebote viral na Etapa 3 entrarão na Etapa 4, reiniciarão a TAR e serão monitoradas de perto em relação à ressupressão viral com a TAR até os cinco anos de idade ou seis meses após a ressupressão, o que ocorrer depois.

DURAÇÃO DO ESTUDO  
A inclusão de pares mães-lactentes no âmbito do protocolo versão 2.0 deve levar até três anos (a partir da data da primeira inscrição). Os lactentes não infectados por HIV serão acompanhados por 12 semanas. Os lactentes infectados com HIV serão acompanhados por até 192 semanas na Etapa 2 (recebendo TAR); aqueles que entrarem na Etapa 3 serão acompanhados para averiguação do desfecho primário em 48 semanas e até um total de cinco anos (sem TAR) nesta etapa.

OBJETIVO PRIMÁRIO

• Avaliar a remissão do HIV entre recém-nascidos com infecção por HIV adquirida in utero que iniciaram a terapia intensiva precoce no prazo de 48 horas após o nascimento. Remissão do HIV é definida como HIV-RNA plasmático indetectável durante 48 semanas após a interrupção da ART.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

• Avaliar a segurança e a tolerância de regimes terapêuticos intensivos precoces em recém-nascidos e lactentes pequenos.

• Avaliar, por regime (Regime 1L separadamente dos Regimes 2R + 2RV combinados), a proporção de lactentes que estão recebendo a terapia intensiva precoce e alcançam a supressão viral (RNA do HIV-1 no plasma < LOD) na Semana 24.

• Avaliar, por regime (Regime 1L separadamente dos Regimes 2R + 2RV combinados), a proporção de lactentes que estão recebendo a terapia intensiva precoce e cumprem os critérios virológicos e imunológicos para a interrupção do tratamento.
• Avaliar, por regime (Regime 1L separadamente dos Regimes 2R + 2RV combinados), a relação entre o tempo até alcançar a supressão viral confirmada (RNA do HIV-1 no plasma < LOD) e o cumprimento dos critérios virológicos e imunológicos para a interrupção do tratamento.
• Avaliar a extensão da persistência do HIV em crianças que atingem a remissão do HIV.
• Avaliar a ativação imunológica, hospedagem e determinantes virais, incluindo fatores maternos e respostas imunológicas específicas do HIV, associadas à remissão do HIV.
• Avaliar os biomarcadores do tamanho do reservatório de HIV entre os lactentes que estão recebendo terapia intensiva precoce (incluindo, sem limitação, a carga de DNA pró-viral do HIV e o estado sorológico do HIV).
• Avaliar a resistência aos ARVs incluídos nos regimes do estudo e ao VRC01.
• Descrever as exposições a RAL e VRC01 em recém-nascidos e lactentes pequenos.

OBJETIVOS EXPLORATÓRIOS
• Observar a frequência de infecção intraparto ou infecção precoce por leite materno (avaliada aproximadamente às 12 semanas de idade) após o recebimento da terapia intensiva precoce.
• Explorar as taxas de coinfeção por HIV e citomegalovírus em recém-nascidos com alto risco de infecção perinatal por HIV.
1.0 INTRODUÇÃO

1.1 Fundamentos e justificativa do estudo

A capacidade do vírus da imunodeficiência humana (HIV) de estabelecer latência em células duradouras, especialmente em células T de memória CD4+, exclui a erradicação do vírus com a combinação atual de terapia antirretroviral (TAR) (1). A latência do HIV em células T de memória CD4+ promove a inmutabilidade viral, que torna células de memória CD4+ infectadas e latentes não suscetíveis a medicamentos antirretrovirais ou de imunidade específica do HIV. Essas células T de memória CD4+ hospedam genomas latentes de HIV e surgem durante o desenvolvimento de memória imunológica (1). A formação do reservatório latente em um sistema imunológico em desenvolvimento possui implicações importantes no tamanho e na distribuição deste reservatório em lactentes infectados com HIV (2-4). Esta característica distingue a formação do reservatório latente de HIV e sua manutenção na infecção pediátrica por HIV e em adultos infectados com HIV e tem implicações na formação de reservatórios virais específicos com terapia precoce para atingir a remissão do HIV em populações pediátricas.

Há poucos casos de remissão do HIV e apenas um único caso de cura do HIV até o momento (5). Um caso único de cura de HIV em um adulto (o “Paciente de Berlim”) forneceu a prova de conceito de que o HIV pode ser erradicado do organismo, incluindo do sistema nervoso central, podendo a TAR ser descontinuada sem rebote virêmico (6, 7). A cura do HIV ocorreu neste indivíduo após o tratamento para leucemia mielogênica aguda com quimioterapia ablativa total, irradiiação e repetição de transplante de célula-tronco com células doadoras homozigotas para CCR5 delta32, acompanhado de doença de enxerto contra hospedeiro. Este caso demonstra que os reservatórios de HIV competentes para replicação podem ser reduzidos ou eliminados de modo suficiente a permitir a descontinuação de TAR sem subsequente rebote virêmico por pelo menos sete anos depois (7). O benefício adicional do controle virológico sustentado do recebimento de células do doador naturalmente resistentes às variantes do HIV que utilizam o CCR5 é apoiado pelo recente relato de rebote virêmico em dois adultos infectados com HIV após o transplante de medula óssea alogênicas de intensidade reduzida com células doadoras do tipo selvagem CCR5. O retorno da viremia nestes dois casos às 12 e 32 semanas após a interrupção da TAR revela a ausência atual de biomarcadores preditivos de HIV persistente com capacidade de reiniciar a infecção. Nesses dois pacientes, as amostras de sangue em circulação não revelaram infecção por HIV persistente quando examinadas utilizando ensaios ultrassensíveis de crescimento viral de DNA do HIV competente para replicação em grandes volumes sanguíneos (8).

Um caso de remissão prolongada do HIV (sem rebote virêmico no período de um ano) foi relatado em uma criança nascida nos Estados Unidos (a “Criança de Mississippi”) que foi tratada com um regime de TAR de três medicamentos baseado em NVP às 31 horas de vida por exposição de alto risco ao HIV por meio de infecção materna não tratada (9). O acompanhamento longitudinal revelou um eventual retorno da viremia aos 46 meses de idade após a interrupção da TAR por quase 2,3 anos (10).

Nesse lactente, a carga viral no plasma alcançou níveis indetectáveis aos 28 dias de vida na TAR e permaneceu indetectável mesmo quando a TAR foi descontinuada aos 18 meses (9). Essa criança foi intensivamente acompanhada sem TAR devido ao achado incomum de não haver viremia de rebote, apesar de estar sem TAR por cinco meses. No primeiro relato, a criança estava com ausência de viremia sem TAR por 12 meses. É importante destacar que não houve detecção de respostas imunes específicas para o HIV ou alelos HLA conhecidos por conferirem controle espontâneo da replicação do HIV. Juntos, esses achados foram interpretados como refletindo o
Controle da viremia por ausência de desenvolvimento de reservatórios de HIV competentes para replicação (9).

Um estudo de acompanhamento relatou a ausência persistente de reservatórios de HIV competentes para replicação detectáveis e controle virológico sustentado com viremia ausente à viremia < 0,4 cópias/ml sem TAR por 22 meses aos 40 meses de idade (11). No entanto, DNA pró-viral foi detectado intermitentemente em níveis extremamente baixos, próximos dos limites de detecção do ensaio quantitativo de PCR digital por gota de DNA do HIV, e o controle virológico foi mantido com remissão virológica contínua. A criança foi monitorada cuidadosamente a cada 4-8 semanas. Durante os cuidados de acompanhamento de rotina aos 3,8 anos de idade, coincidindo com 2,3 anos de remissão virológica, a criança apresentou viremia clinicamente assintomática acima do limite de detecção dos ensaios clínicos de carga viral, que foi subsequentemente confirmada 72 horas depois. A TAR foi reiniciada, e a criança exibiu uma resposta imediata à TAR, com um declínio de 0,6 log na carga viral plasmática no prazo de 72 horas após a TAR. Além disso, as contagens de CD4 retornaram aos níveis normais basais no prazo de 72 horas após a TAR. A análise filogenética confirmou que a fonte do vírus rebote foi o vírus transmitido pela mãe (9), fornecendo evidências de uma diminuição acentuada no tamanho do reservatório para permitir a remissão do HIV por mais de dois anos. O ressurgimento da viremia dessa criança sustenta que a remissão viral seja alcançável na infecção perinatal por meio da TAR muito precoce de tempo limitado, embora o momento exato do início da TAR e a duração da TAR necessários para alcançar a cura sejam desconhecidos. O estudo P1115 abordará especificamente a hipótese de que a terapia precoce em recém-nascidos infectados com HIV limita substancialmente o estabelecimento de reservatórios de HIV, incluindo o reservatório laten de células T de memória CD4+ em repouso de vida longa, para permitir o controle da replicação do HIV de longo prazo sem TAR, levando à remissão do HIV.

É importante destacar que há dados convergentes de que a terapia precoce durante a infecção aguda por HIV em adultos e crianças modifique quantitativamente a persistência do HIV e as respostas imunes específicas ao HIV (12-14), embora a extensão em que a TAR possa ser descontinuada nesses casos, como o da “Criança de Mississippi”, seja incerta.

Estudos de acompanhamento de lactentes tratados precocemente e virologicamente suprimidos durante a adolescência demonstraram níveis mais baixos de reservatórios virais competentes para replicação do que os lactentes tratados tardivamente (15). Além disso, Luzuriaga (16) e colegas demonstraram que a ausência de respostas imunológicas específicas do HIV pode ser um marcador para o controle estrito da replicação de HIV após a terapia precoce. Um estudo da persistência do HIV em quatro jovens infectados com HIV com supressão contínua da replicação do HIV por 10 anos ou mais após iniciar a TAR ininterrupta antes de três meses de idade demonstrou níveis baixos de pró-vírus de HIV circulatório, RNA no plasma indetectável por ensaios ultrassensíveis, ausência de vírus competente para replicação e de respostas imunológicas específicas do HIV (17). Os níveis de DNA pró-viral do HIV circulantes foram mais baixos do que os relatados na coorte VISCONTI de controladores pós-tratamento em adultos (PTCs; veja abaixo) (18, 19); decaimento viral ao longo do tempo também foi observado. Baixos reservatórios pró-virais em circulação após o início da TAR também foram relatados em crianças tailandesas e sul-africanas aos 8 anos de idade com tratamento precoce (12, 20). Evidências de concentrações decrescentes de células infectadas ao longo do curso da TAR com o início precoce da TAR foram confirmadas em um estudo longitudinal maior em crianças infectadas perinatalmente (coorte PHACS) (21). A associação entre a baixa carga pró-viral e as respostas restritas de anticorpos contra HIV-1 também foi observada no estudo de coorte PHACS (21). Dados dessas crianças, juntamente com os da “Criança de Mississippi” e do “Paciente de Berlim” apresentados acima, sugerem que respostas imunes persistentes específicas para o HIV podem ser indicadores...
sensíveis de células produtoras de vírus residuais (e que, inversamente, a ausência de respostas imunes específicas para o HIV pode indicar replicação do HIV controlada).

Um adolescente francês perinatalmente infectado com HIV que iniciou a TAR aos três meses de idade foi identificado como um PTC, com controle da viremia do HIV a níveis clinicamente indetectáveis por mais de 11 anos sem TAR (o tratamento foi descontinuado pela família entre os 5,8 e 6,8 anos de idade). Esse caso mostrou evidência de remissão prolongada do HIV, mesmo no contexto de DNA do HIV e anticorpos contra HIV detectáveis. O caso acrescenta mais evidências de que o tratamento precoce pode permitir um equilíbrio do controle imunológico para facilitar períodos prolongados de supressão viral sem ARV em certos indivíduos (22).

Biomarcadores de persistência do HIV que são preditivos de viremia de rebote atrasada estão ausentes (5). A carga pró-viral está associada ao tempo até o rebote viral em adultos infectados com HIV tratados durante a infecção primária por HIV (23). Baixa carga pró-viral também foi observada nos PTCs (19). Um estado de DNA do HIV não detectável é observado em crianças tratadas precocemente no curso da infecção quando examinadas por ensaios clínicos. Em um relatório (14), quatro crianças perinatalmente infectadas com HIV (2,5-7,5 anos de idade) de nacionalidade canadense receberam o mesmo regime de TAR tripla desde o nascimento, assim como a “Criança de Mississippi”. Embora essas quatro crianças apresentavam reservatórios pró-virais não detectáveis a < 2,6 cópias/milhão em células T CD4+ circulantes e eram soronegativas para o HIV, foi encontrado RNA do HIV associado a células persistentes, indicando a persistência de genomas virais transcriacionalmente ativos. Um achado semelhante de persistência de baixos níveis (5 cópias/milhão de PBMCs) de transcritos de RNA do HIV associados a células foi encontrado após 7-8 anos de TAR ininterrupto em crianças tratadas precocemente (20). Esses casos destacam a necessidade de estudos contínuos de persistência do HIV em crianças que estejam recebendo tratamentos precoce e muito precoce para identificar biomarcadores de remissão do HIV com o objetivo de transformar o HIV em uma infecção de tempo limitado sem necessidade de um tratamento vitalício. Juntos, esses estudos enfatizam a necessidade de uma abordagem de ensaios clínicos para tratar essas questões sistematicamente para trazer avanços à área, minimizando os riscos de segurança.

A evidência do tratamento precoce que limita reservatórios de HIV emergiu de estudos de caso em adultos (18, 19); 5-15% dos adultos infectados com HIV tratados durante a infecção inicial mantiveram o controle da replicação viral em níveis clinicamente indetectáveis após a TAR de tempo limitado. Os controladores pós-tratamento (PTCs) têm níveis muito baixos de pró-virus de HIV associado a células que decaem mesmo quando estão sem TAR. Os PTCs também apresentam níveis mais baixos de células T CD8+ ativadas e respostas de células T específicas para o HIV em comparação com 1-5% dos adultos infectados com HIV que controlam espontaneamente a replicação do HIV para níveis clinicamente indetectáveis na ausência de medicamentos antirretrovirais (“Controladores de elite”) (24); alelos HLA específicos (HLA-B57 e HLA-B27) e respostas vigorosas de células T específicas para o HIV estão envolvidos como o mecanismo de controle virológico nos “Controladores de elite”. Até o momento, o controle pós-tratamento na infecção perinatal não está bem definido. Um caso único de controle pós-tratamento em um adolescente perinatalmente infectado foi recentemente relatado (22).

Atualmente, uma limitação à implementação generalizada de terapias precoce ou muito precoce em lactentes infectados com HIV é a ausência de exames de ácido nucleico de ponto de atendimento amplamente disponíveis para identificar rapidamente a infecção por HIV em recém-nascidos expostos ao HIV, embora essa área esteja evoluindo rapidamente. Atualmente, devido à probabilidade de o HIV estabelecer infecção persistente em dias de infecção em reservatórios virais que impedem a remissão e a cura do HIV, será fundamental neste estudo iniciar a terapia...
empiricamente nos primeiros 1-2 dias de vida, enquanto é aguardada a confirmação de infecção por exames padrão de ácido nucleico.

Os lactentes também correm o risco de contrair o HIV durante o processo de nascimento e no início do período pós-parto pela amamentação, principalmente se a viremia materna não está controlada. Os lactentes que escapam da infecção adquirida in utero, mas se infectam durante o parto ou no início do período pós-parto, por meio da amamentação, apresentam um resultado negativo no exame para o HIV logo ao nascer, mas, posteriormente, exibem resultados positivos para o HIV, geralmente às seis semanas de idade. O início da terapia intensiva precoce no prazo de 48 horas após o nascimento pode retardar a detecção da transmissão do HIV intraparto ou pelo leite materno nas primeiras seis semanas de vida por meio da supressão precoce da replicação do vírus. As atuais plataformas de exames de ácido nucleico do HIV podem não ser sensíveis o suficiente para detectar baixos níveis de DNA ou RNA do HIV enquanto o lactente está recebendo TAR. Portanto, exames adicionais podem ser necessários para excluir totalmente a infecção por HIV. A repetição do exame às 12 semanas de idade identificou um adicional de 30% de lactentes que apresentaram resultado negativo às seis semanas de idade no estudo NICHD/HPTN 040 de profilaxia melhorada, iniciado no prazo de 48 horas após o nascimento em lactentes em alto risco alimentados com fórmula, sugerindo atraso no diagnóstico devido a baixas concentrações de células infectadas após a profilaxia melhorada. Exames adicionais até as 12 semanas de idade fornecerão informações sobre a detecção de infecção intraparto e infecção precoce por meio do leite materno no contexto de profilaxia melhorada.

1.2 Interrupção do tratamento para avaliar a remissão do HIV

Dada a atual ausência de biomarcadores preditivos de remissão do HIV, será essencial descontinuar a TAR, com acompanhamento cuidadosamente monitorado, para examinar a hipótese de que a terapia intensiva precoce limita suficientemente o estabelecimento da infecção persistente em reservatórios virais para permitir a remissão do HIV. (25). Todas as diretrizes da TAR atuais e anteriores para todas as faixas etárias recomendam a TAR contínua e vitalícia, devido ao reboque viral posterior (no prazo de 2 a 4 semanas) quando a TAR é interrompida. Acredita-se que o vírus de reboque vem da persistência do HIV em formas competentes para replicação em reservatórios virais. A incorporação da interrupção do tratamento como uma estratégia para determinar a remissão do HIV como consequência de novas intervenções terapêuticas é uma área de discussão contínua em estudos clínicos relacionados à cura. No entanto, devido à atual ausência de preditores de remissão do HIV, a interrupção planejada do tratamento com monitoramento cuidadoso foi incorporada em estudos clínicos em adultos (26) para avaliar a eficácia terapêutica de intervenções relacionadas à cura. Esta abordagem tem sido bem tolerada e continua a ser a única maneira de determinar se as abordagens terapêuticas mais recentes para o HIV diminuirão suficientemente os reservatórios de HIV e preservarão o sistema imunológico para levar ao controle sustentado do reboque virêmico sem TAR.

1.3 Interrupção planejada do tratamento em crianças e adultos infectados com HIV tratados durante a infecção crônica por HIV

Há uma longa experiência com a interrupção planejada do tratamento (PTI), também referida como interrupção estruturada do tratamento (STI), em adultos, adolescentes e crianças infectados com HIV efetivamente tratados durante a infecção aguda ou crônica. O estudo que informou os resultados de longo prazo da PTI em pacientes infectados com HIV é o estudo Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) (Estratégias de gestão de terapia antirretroviral [SMART]) (27). Este estudo amplo e multicêntrico comparando PTI guiada por CD4 com TAR contínuo e 5472 adultos inscritos foi interrompido devido a um aumento inesperado de risco de
infecção oportuna ou morte dos participantes em PTI, com doença não infecciosa renal, cardiovascular e hepática contribuindo principalmente para o endpoint primário. Nas crianças, entretanto, a PTI até agora foi segura em dois estudos pilotos randomizados, PENTA 11 (Interrupção do tratamento em crianças com infecção crónica por HIV: The TICCH Trial), na Europa, e OPH03 (Optimizing Pediatric HIV-1 Therapy 03), no Quênia, que avaliou interrupções do tratamento planejado guiado por CD4 em crianças mais velhas infectadas com HIV. Nenhum dos estudos mostrou diferenças significativas de morbidade entre seus braços randomizados (28, 29).

No estudo piloto PENTA 11, 109 crianças com infecção perinatal por HIV foram randomizadas para PTI ou TAR contínua em idade média de 9,3 anos. Todos tiveram carga viral < 50 cópias/ml e CD4 > 30%. Trinta e dois dos 51 participantes concluíram com êxito 48 semanas de acompanhamento sem satisfazer aos critérios para reiniciar TAR durante a interrupção. A PTI não esteve associada a eventos adversos. Idades menores e nadir maiores de % de CD4 previu a permanência da interrupção de TAR por pelo menos 48 semanas e melhor recuperação de % de CD4 após PTI (28). O PENTA 11 estabeleceu a segurança da PTI em crianças. Destaca-se que nenhuma consequência de desenvolvimento neurológico foi notada após a PTI no estudo PENTA 11(30, 31). Um estudo de acompanhamento, feito dois anos mais tarde, não mostrou novamente nenhuma consequência de PTI (31). No estudo OPH03, no Quênia, as crianças começaram a TAR em idade média de 5 meses. O tratamento foi interrompido após 24 meses, com 14 de 21 crianças atingindo critérios de reinício de CD4 no prazo de três meses de PTI. Em um estudo pequeno com adolescentes (N = 14) que estavam bem controlados na TAR e passaram por ciclos sequenciais cada vez maiores de TAR comparado com 21 adolescentes em TAR contínua, um subconjunto que foi exposto a ≥ 13 ciclos de PTI de aumento progressivo de duração conseguiu ficar sem TAR por mais de 27 dias. Nesse estudo, as respostas imunológicas maiores específicas do HIV estiveram relacionadas à carga viral (32, 33). Entretanto, um resultado desta estratégia de ciclos foi o desenvolvimento de mutações de resistência medicamentosa antirretroviral em 3 dos 14 participantes do estudo. No P1115, a interrupção do tratamento ocorrerá em um período definido, e os participantes serão cuidadosamente acompanhados e reiniciarão o regime de TAR se a viremia de rebote ocorrer.

1.4 Interrupção planejada do tratamento após infecção aguda

A interrupção do tratamento em caso de início de tratamento durante infecção aguda parece ser diferente. Três estudos feitos com adultos sobre TAR precoce seguido de interrupção de tratamento mostrou benefícios com contagem maior de CD4 e patamar viral mais baixo, mas não mostrou benefício clínico (34-36). O estudo maior e melhor conduzido foi o estudo randomizado Short Pulse Anti-Retroviral Therapy At seroConversion (SPARTAC) (terapia antirretroviral de pulso curto na soroconversão), que identificou adultos com até 6 meses de infecção. Os participantes receberam TAR durante 12 ou 48 semanas após a PTI ou padrão de cuidados. A TAR precoce por 48 semanas alterou de maneira favorável a trajetória do esgotamento do CD4 e da elevação de RNA do HIV, os dois principais marcadores da progressão da doença do HIV. Em uma análise secundária, o controle virológico mais constante foi diretamente relacionado à proximidade com o início da TAR até o tempo da infecção primária (34). Dois estudos relativamente pequenos, o estudo Setpoint/ACTG A5217 (Effect of Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy on Virologic Set Point in Recently HIV-1-Infected Individuals) (Efeito da terapia antirretroviral precoce versus tardia no patamar virológico em indivíduos recém-infetados por HIV-1): estudo Setpoint/ACTG A5217) e o estudo Primo-SHM (No Treatment versus 24 or 60 Weeks of Antiretroviral Treatment during Primary HIV Infection (Sem tratamento versus 24 ou 60 semanas de tratamento com antirretroviral durante a infecção

IMPAACT P1115
Versão FINAL 2.0  Página 20 de 185  17 de setembro de 2018
primária por HIV): estudo randomizado Primo-SHM), também exibiram uma carga viral média mais baixa após a TAR precoce de tempo limitado em comparação com a TAR tardia (35, 36).

O estudo lançou nova luz à terapia precoce, e o potencial de interrupção da TAR é o estudo de coorte Estudos virológicos e imunológicos em controladores após a interrupção do tratamento (VISCONTI) na França. Depois da TAR primária durante em média 5 anos, 5 de 32 adultos controlaram a replicação de HIV por mais de 6 anos após a PTI (18). Em atualização, descreveram o controle imunológico e virológico em 14 pacientes sem TAR por uma média de 76 meses, possivelmente explicado pela preservação das células CD4 de memória central. A coorte VISCONTI é fenotipicamente diferente dos não progressores a longo prazo, nos quais fatores como fenótipo HLAB27/57 são relevantes (19).

Há uma grande experiência com a interrupção de tratamento no contexto de TAR precoce (até os 3 meses de vida) em crianças. O estudo sobre crianças com HIV em antirretroviral precoce (CHER) foi um estudo aberto de 3 braços em crianças assintomáticas infectadas com HIV com < 12 semanas de vida e % de CD4 ≥ 25%. A principal hipótese foi que a TAR limitada precoce iniciada perto da infecção primária preveniria a progressão da doença e permitiria com segurança um período subsequente sem TAR, preservando, assim, futuras opções de tratamento quando comparado com TAR tardia. No estudo, 377 crianças foram randomizadas para TAR tardia (ART-Def) ou imediato por 40 semanas (ART-40W) ou 96 semanas (ART-96W), seguido de PTI. Os critérios de iniciação de TAR em ART-Def e a retomada após a interrupção foram de % de CD4 < 25% na infância; ou <20% ou doença de CDC grave em estágio B ou C. A TAR de primeira linha foi lopinavir/ritonavir (LPV/r), zidovudina (ZDV) e lamivudina (3TC). O estudo começou em meados de 2005. A PCR do DNA do HIV foi feita a partir de quatro semanas de idade com infecção por HIV confirmada por RNA do HIV quantitativo de > 1.000 cópias/ml. A idade média na avaliação inicial foi entre 7,1 e 7,5 semanas de vida. Em junho de 2007, uma análise interina revelou que a TAR precoce reduziu a mortalidade em 74% (37). Nos resultados totais, após uma média de 5 anos no estudo, o benefício de TAR limitada precoce versus TAR tardia foi confirmado (38). Os endpoints clínicos, principalmente óbito, ocorreram cedo e permanecerem significativamente altos no braço tardio, apesar de um período mais longo em TAR contínua. Os resultados foram marginalmente melhores com a terapia primária maior (ART-96W). As crianças no ART-96W permaneceram sem TAR durante a PTI por uma média de 70 (IC de 95%: 35 a 109) semanas comparado a 33 (IC de 95%: 26 a 45) semanas na ART-40W (p = 0,13), também com menos endpoints primários e menos hospitalização. É plausível que um período mais longo de TAR primária no CHER possa ter mantido resultados melhores a longo prazo após a interrupção. O estudo não foi desenvolvido para permitir a comparação entre os braços ART-40W e ART-96W. Houve nove casos de encefalopatia de HIV em ART-Def, cinco em ART-40W e dois em ART-96W, sugerindo novamente a importância da TAR precoce por um período maior.

Uma única criança randomizada para o braço ART-40W permaneceu sem TAR e sem RNA do HIV detectável no plasma por 8,5 anos (39). A quantidade de DNA do HIV detectado no momento da interrupção (um ano de idade) e os exames mais recentes aos 9,5 anos de idade revelaram 5 cópias do HIV-1 por 10^6 PBMCs. Análises detalhadas estão em andamento, mas é provável que essa criança tenha fatores hospedeiros que contribuíram para o controle pós-tratamento, já que o nível plasmático de RNA do HIV caiu de > 750.000 cópias de RNA de HIV por mm^3 no dia 32 de vida para 150.000 cópias por mm^3 até o dia 60, quando a TAR foi iniciada (39).

Durante a fase de interrupção, amostras de plasma foram armazenadas no início da interrupção, oito semanas depois e posteriormente a cada três meses durante a interrupção. O rebote viral foi
estudado em 183 das 245 crianças que interromperam a TAR. A amostra do estudo foi limitada àquelas com carga viral abaixo de 400 cópias de RNA do HIV por mm³. A probabilidade cumulativa de rebote foi de 70% até dois meses, 80% até quatro meses, 94% até seis meses e 99% até oito meses (40). Apenas a única criança descrita acima (39) não teve rebote.

1.5 Tempo de interrupção de tratamento

Desconhece-se o tempo ideal para interromper a TAR após a terapia precoce para avaliar a remissão do HIV. Na “Criança de Mississippi”, que sofreu remissão prolongada do HIV (9), a adesão foi subótima por volta dos 15 meses de idade, e a TAR foi descontinuada aos 18 meses de idade. Não está claro se o aumento da duração da terapia para mais que 18 meses teria reduzido ainda mais as chances de rebote ou prolongado o tempo até o rebote ou, alternativamente, se a limitação do tempo de viremia nos primeiros dias após o nascimento é o fator-chave, ou uma combinação de ambos. Vários fatores podem contribuir para estimar o tempo de eliminação de células infectadas com HIV preexistentes antes de iniciada a TAR. Isso inclui as meias-vidas das populações celulares infectadas e da carga corporal total de vírus de HIV, alguns podendo ser presos por anos em células dendríticas foliculares. Perelson e Ho inicialmente estimaram (41) que a TAR continuou por até três anos pode levar à eliminação completa das células infectadas com HIV e vírions livres ligados às células dendríticas foliculares para alcançar a cura se os reservatórios de vida muito longo não estiverem presentes. Com a suposição de que o tratamento muito precoce reduz substancialmente os reservatórios de HIV, incluindo aqueles nas células T de memória central CD4+, a duração da TAR para promover a remissão viral não é clara; no entanto, a interrupção da TAR será primeiramente considerada em P1115 aproximadamente aos dois anos de idade. Espera-se que a possibilidade de interromper o tratamento de ARV aos dois anos de idade varie de acordo com o tempo e a duração da infecção adquirida in utero durante a gestação antes do nascimento, a carga viral e o estado do vírus (quantidade de vírus integrado) presentes no lactente antes do início do tratamento. Assim, a avaliação dos biomarcadores do estado de persistência do HIV começará antes dos dois anos de idade (começando na Etapa 2, Semana 84) e poderá continuar por até mais dois anos (até a Etapa 2, Semana 192) para avaliar a elegibilidade para interromper a TAR. Os biomarcadores que serão usados para determinar se a TAR deve ser descontinuada estão detalhados nos critérios de elegibilidade da Etapa 3 (consulte a Seção Deve ter cumprido TODOS os seguintes critérios adicionais enquanto esteve na Etapa 2, obtidos ≥ na Semana 84 e ≤ na Semana 192 da Etapa 2:) e incluem a carga pró-viral avaliada por PCR de DNA do HIV digital em gota. Qualquer participante do estudo cuja TAR seja descontinuada será cuidadosamente monitorado em relação ao rebote viral.

Modelos matemáticos e estatísticos têm sido usados para prever o tempo até o rebote viral após a interrupção da TAR em pacientes infectados com HIV em relação ao tamanho do reservatório (42). Esse modelo também tem sido utilizado para fornecer orientação sobre a frequência dos exames de carga viral sem TAR para capturar o rebote viral precoce nos estudos de remissão e cura do HIV. Está bem estabelecido que o HIV apresenta rebote em níveis clinicamente detectáveis no prazo de 2-4 semanas após a interrupção da TAR na maioria dos pacientes. Na “Criança de Mississippi”, a redução no tamanho do reservatório latente alcançada com a TAR muito precoce para permitir 27 meses de remissão virológica é estimada em 2,5 logs menor do que o tamanho típico do adulto. Nos “Pacientes de Boston” e “Paciente de Berlim”, a redução estimada no reservatório latente para suportar 3 e 8 meses e mais de 8 anos de remissão virológica, respectivamente, foi de 2,0 e 3,5 logs, respectivamente (42). Juntos, esses dados suportam a noção de que o tamanho do reservatório medido pelo DNA do HIV pode ser um biomarcador útil para orientar a interrupção da TAR na infecção perinatal por HIV.
No estudo P1115, a frequência de monitoramento para o rebote viral sem TAR é baseada na viabilidade de exames e modelos matemáticos por Hill et al. descrevendo essa probabilidade. Considerando que a maioria dos pacientes apresenta rebote no prazo de 2 a 4 semanas após a interrupção da TAR, as crianças nesse estudo serão monitoradas com exames de RNA do HIV nas Semanas 1, 2, 3, 4, 6 e 8 após a interrupção da TAR e a cada quatro semanas posteriormente.

1.6 Justificativa para melhorar as opções antivirais para o tratamento muito precoce da infecção perinatal por HIV.

Esse estudo tem como foco o efeito da terapia intensiva precoce (iniciada nas primeiras 48 horas após o parto) na probabilidade de alcançar a remissão do HIV. Em uma coorte similar de lactentes inscritos no estudo NICHD/HPTN 040, 93 lactentes com infecção adquirida in utero apresentaram cargas virais de HIV no plasma 48 horas após nascimento variando de várias centenas a vários milhões de cópias de RNA/ml, com uma mediana de 100.000 cópias/ml. A carga viral plasmática foi reduzida em pelo menos 1,5 log até duas semanas de idade com a profilaxia ARV combinada, composta por ZDV com três doses de NVP ou com ZDV, 3TC e nelfinavir, administrada durante as duas primeiras semanas de vida. Os níveis plasmáticos de NVP foram de 100 ng/ml (10 vezes maior do que as concentrações inibitórias) por um período mínimo de 10 dias com o regime de três doses. Entretanto, apesar da redução significativa da carga viral em todos os lactentes que estão recebendo dois ou mais medicamentos, nenhum dos lactentes infectados in utero alcançou a supressão virológica no ponto de tempo de duas semanas. Além disso, a viremia de rebote alcançou níveis mínimos em no prazo de 4-6 semanas após a descontinuação do regime profilático combinado. Portanto, o uso precoce de ARVs combinados para prevenir a transmissão é insuficiente para alcançar a remissão do HIV. Provavelmente é necessário um efeito antiviral mais potente e prolongado (43).

O desafio de fornecer concentrações medicamentosas adequadas com cobertura antiviral potente nas crianças durante a infecção aguda/primária por HIV foi destacado no estudo PACTG 345, estudo de fase I/II sobre a terapia de ritonavir em crianças infectadas com HIV-1. Ali, uma correlação negativa entre os níveis de RNA do HIV no plasma medidos na avaliação inicial e a curva de queda da viremia no plasma foi demonstrada, provavelmente refletindo concentrações medicamentosas antivirais subideais junto com níveis plasmáticos muito altos na avaliação inicial pré-tratamento (44). O efeito potencial, mesmo de uma diminuição pequena na queda de fase 1 para lactentes com níveis virais plasmáticos altos pode ser significativo, mas também pode atrasar o controle imediato da replicação de vírus com potencial para selecionar vírus resistente ao medicamento e levar à viremia de rebote.

O tempo até o alcance da carga viral indetectável no plasma foi altamente correlacionado ao tamanho do reservatório de HIV latente em células T CD4+ em repouso aos dois anos de idade em lactentes com menos de seis meses de idade participando do estudo P1030 da IMPAACT de TAR precoce com dois nucleósídeos em combinação com LPV/r (15). Além disso, as concentrações de células infectadas por HIV pré-TAR foram correlacionadas ao tempo até o alcance de cargas virais plasmáticas indetectáveis e às concentrações de células infectadas pós-TAR que persistiram até os 2 anos de idade. Com o objetivo de reduzir rapidamente a carga viral de HIV a níveis indetectáveis e manter a durabilidade em crianças com infecção primária aguda por HIV, é essencial fornecer aos recém-nascidos um regime com atividade antiviral potente e conhecida.

Estudos de tratamento muito precoce para alcançar a remissão do HIV em lactentes são limitados pela escassez de dados de segurança e PK sobre os ARVs para recém-nascidos. Devido à limitação de dados PK neonatais e de formulação pediátrica disponível de medicamentos antirretrovirais, juntamente com o potencial de toxicidade precoce, a abordagem adotada na
Versão 1.0 do protocolo P1115 foi iniciar a TAR empírica usando medicamentos antiirretrovirais com histórico conhecido de profilaxia neonatal (ZDV, 3TC, NVP) e com base na experiência da “Criança de Mississippi”. Entre todos os lactentes inscritos no âmbito do protocolo versão 1.0 até fevereiro de 2017 (n = 255), 29 (11%) apresentaram um evento laboratorial hematológico de Grau 3 ou superior avaliado como possível, provável ou definitivamente relacionado ao medicamento do estudo. Entre os lactentes não infectados expostos ao HIV e que receberam o regime terapêutico do estudo por 1-2 semanas, 16 de 225 (7%) apresentaram esse evento; entre os lactentes infectados com HIV, 13 de 30 (43%) apresentaram tal evento. Os eventos hematológicos envolvidos diminuíram a contagem absoluta de neutrófilos e os níveis de hemoglobina que, com uma exceção, eram assintomáticos; no caso da única exceção, um lactente infectado com HIV apresentou anemia clinicamente significativa e foi tratado com uma transfusão. Doze dos 13 lactentes infectados com HIV com eventos hematológicos de Grau 3 ou superior descontinuaram o ZDV e trocaram para abacavir ou estavudina. Os eventos melhoraram para o Grau 2 ou inferior em uma mediana de 20 e 22 dias para a hemoglobina e a contagem absoluta de neutrófilos, respectivamente; a troca de ZDV para outro NRTI resultou na resolução sem interrupção significativa da terapia ARV.

Como indicado acima, a Versão 1.0 deste protocolo especificou o uso de ARVs com dados disponíveis — ZDV, 3TC e NVP — em doses terapêuticas iniciadas no prazo de 48 horas após o nascimento, com LPV/r às duas semanas de idade ou 42 semanas pós-menstrual. Uma limitação da TAR inicial baseada em NVP é a alta prevalência de resistência à NVP preexistente associada à seleção precoce de resistência aos medicamentos com não supressão (45). Até agora, a experiência com o regime baseado em NVP e LPV/r no âmbito do protocolo versão 1.0 não demonstrou uma dinâmica consistente de decaimento viral para a supressão viral sustentada por 24 semanas de TAR (dados não publicados). Isso é necessário para a transição para a Etapa 3, na qual a avaliação da remissão do HIV ocorrerá após a supressão viral sustentada. Juntos, esses dados indicam que regimes mais potentes serão necessários para a redução precoce de replicação do HIV e eliminação de células infectadas com HIV. Uma experiência semelhante foi relatada com TAR muito precoce baseada em NVP em dois outros estudos clínicos (46). Recentemente, os dados de segurança e PK foram disponibilizados para o inibidor de integrase raltegravir (RAL) dos estudos (47) IMPAACT P1097 e P1110, e o RAL foi posteriormente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA, Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos) para o tratamento de recém-nascidos com pelo menos 2 kg. A segurança neonatal e os dados PK também se tornaram recentemente disponíveis para o anticorpo amplamente neutralizante VRC01, do estudo P1112 da IMPAACT(48). Ambos os agentes prometem uma abordagem mais potente para maior rapidez no controle da replicação do HIV e eliminação de células infectadas com HIV e serão avaliados no âmbito do protocolo versão 2.0.

O estudo P1097 da IMPAACT, Farmacocinética e segurança do raltegravir em recém-nascidos, examinou a PK do período de suspensão (washout) do RAL em lactentes nascidos de mães que receberam RAL durante a gravidez. Em P1110, um estudo de fase I para avaliar a segurança e a farmacocinética do raltegravir em lactentes em alto risco expostos ao HIV, a PK e a segurança da subsequente dosagem de grânulos orais de RAL durante as primeiras seis semanas de vida foram estudadas. O mecanismo único de ação do RAL para bloquear a integração viral no DNA do hospedeiro, juntamente com seu efeito rápido na eliminação da viremia plasmática, tem potencial para alterar significativamente a dinâmica do reservatório na infeção perinatal. Com os dados de segurança e PK agora disponíveis para orientar a dosagem a recém-nascidos, o RAL foi incluído nos regimes terapêuticos intensivos precoces planejados para serem avaliados no âmbito do
protocolo versão 2.0 (consulte a Seção 5.1.2 para obter informações mais detalhadas sobre os regimes da versão 2.0 para lactentes infectados).

A inclusão de VRC01, que demonstrou atividade antiviral (49), em regimes de TAR intensivos preoces pode proporcionar uma atividade adicional contra o vírus circulante por meio de potente neutralização. Além disso, os anticorpos têm o potencial de eliminar o vírus associado às células, conforme demonstrado em vários estudos em primatas não humanos. Um estudo de uma combinação de bNAb administrados no prazo de 24 horas após a exposição em primatas não humanos (NHP) demonstrou a prevenção da formação de reservatório e a erradicação viral de longo prazo de múltiplos tecidos (50). Em outro estudo, a administração precoce de uma combinação de bNAb demonstrou remissão viral sustentada em um modelo SHIV NHP (51). Assim, o VRC01 pode contribuir para a redução do reservatório através da neutralização do vírus e da atividade antiviral nos tecidos.

Como os estudos anteriores estabeleceram perfis de segurança para RAL e VRC01 (consulte 1.8 e 1.9), o acréscimo de participantes recebendo os dois regimes de tratamento baseados em RAL ocorrerá simultaneamente. Com base em considerações regulatórias e farmacêuticas para o VRC01, bem como considerações operacionais para o estudo, centros serão designados para inscrever os participantes recebendo um regime ou o outro. As atribuições do centro para cada regime podem ser alteradas ao longo do tempo (por exemplo, para cuidar de atrasos na inscrição para um dos regimes), mas em nenhum momento qualquer local inscreverá lactentes que estão recebendo ambos os regimes simultaneamente.

1.7 Justificativa para a dosagem de nevirapina e lopinavir ritonavir

Consulte o protocolo versão 1.0 para obter uma descrição detalhada da justificativa para a dosagem de NVP e LPV/r especificada para este estudo. A avaliação da dose de NVP realizada no âmbito do protocolo versão 1.0 suportou a dosagem de NVP especificada no protocolo versão 1.0 e continuou no protocolo versão 2.0 (52).

1.8 Justificativa para o uso de raltegravir em crianças

O RAL (Isentress™) é um potente e seletivo inibidor da integrase do HIV-1. A integrase, uma das três enzimas do HIV-1 necessárias para a replicação viral, catalisa o processo gradual que resulta na integração do DNA do HIV-1 no genoma da célula hospedeira. O RAL inibe a replicação do HIV-1 ao interferir neste processo de integração. O medicamento é bem tolerado, com potente supressão do HIV-1 demonstrada no tratamento de adultos sem e com tratamento anterior e lactentes e crianças com tratamento anterior e com pelo menos quatro semanas de idade 4(14-19, 24, 25). Em adultos normais, aproximadamente 7-14% de uma dose de RAL administrada é excretada de forma inalterada na urina. A principal via de eliminação do RAL é o metabolismo hepático por uridina difosfato-glicuronosiltransferases (UDP-UGTs), principalmente UGT1A1, mas com contribuições menores de UGT1A3 e UGT1A9, seguido da excreção de raltegravir-glicuronídeo via fezes e urina (28). Há uma variabilidade considerável na PK do RAL. Em adultos, o RAL tem uma t½ inicial (α) de aproximadamente 1 hora e uma t½ de eliminação terminal (β) de aproximadamente 7 a 12 horas (27).

A segurança, tolerância, PK e eficácia de RAL em lactentes e crianças foram avaliadas no estudo P1066 da IMPAACT, estudo de fase I/II multicêntrico, aberto, não comparativo para avaliar a segurança, tolerância, farmacocinética e atividade antirretroviral do raltegravir (Isentress™, MK-0518) em crianças e adolescentes infectados com HIV-1. Este estudo avaliou três formulações de RAL na faixa etária pediátrica, e os dados do estudo serviram como base para
autORIZAR O USO DO RAL EM CRIANÇAS DE QUATRO SEMANAS DE IDADE OU MAIS; A DOSAGEM RELEVANTE PARA ESTE ESTUDO É A SEGUINTE:

- 2 ATÉ 5 ANOS DE IDADE (E PELO MENOS 10 KG DE PESO CORPORAL):
  - Comprimidos mastigáveis: baseados no peso corporal, com dose máxima de 300 mg, duas vezes ao dia
- 4 SEMANAS ATÉ 2 ANOS DE IDADE:
  - Se tiver pelo menos 4 semanas de idade e peso de 3 kg a menos de 25 kg: dose com base no peso corporal. A suspensão oral pode ser usada para pacientes com peso entre 3 e 20 kg. Para pacientes com peso de 11-20 kg, pode ser usado o comprimido mastigável ou a suspensão oral.

Considerações sobre o uso de raltegravir em recém-nascidos

UGT1A1, a enzima primariamente responsável pelo metabolismo de RAL, é também a única enzima que contribui para a glicuronidação da bilirrubina nos hepatócitos humanos e, portanto, é essencial para a eliminação biliar da bilirrubina do organismo (48). A atividade de glicuronidação é baixa nos fetos e no recém-nascido imediatamente após o nascimento, mas aumenta exponencialmente nas primeiras semanas e meses de vida. A atividade da UGT hepática em amostras de fígado é muito baixa em amostras de fetos no segundo trimestre e aumenta cerca de 10 vezes durante o terceiro trimestre e depois mais 100 vezes durante os primeiros três meses após um parto a termo (49). O baixo nível de atividade hepática da UGT no nascimento desempenha um papel importante nas elevações da bilirrubina rotineiramente observadas no recém-nascido, conhecidas como icterícia fisiológica. Nos adultos, a diminuição da atividade da UGT1A1 aumenta as concentrações plasmáticas de bilirrubina e RAL. A administração de um medicamento exógeno que é eliminado pela glucuronolactona apresenta riscos especiais ao recém-nascido. Um regime de dosagem neonatal para tal medicamento extrapolado de lactentes ou crianças maiores pode resultar no acúmulo de concentrações plasmáticas do medicamento inesperadamente altas e potencialmente tóxicas, como foi descrito para cloranfenicol e ZDV (54). A competição por sítios de ligação de albumina neonatal entre a bilirrubina e um medicamento exógeno também pode apresentar um risco significativo para o lactente, como observado quando a administração de sulfisoxazol a lactentes com baixo peso corporal causou kernicterus devido ao deslocamento da bilirrubina da albumina (60). A avaliação in vitro do efeito do RAL na ligação bilirrubina-albumina foi realizada em soro neonatal agrupado utilizando o método da peroxidase (59, 61, 62). O RAL teve um efeito mínimo na ligação bilirrubina-albumina em concentrações de 5 e 10 µM, provocou um pequeno, mas estatisticamente significativo, aumento na bilirrubina não ligada a 100 µM e aumentos potencialmente prejudiciais a 500 e 1.000 µM. É improvável que o efeito do RAL na ligação da bilirrubina neonatal seja clinicamente significativo, a menos que as concentrações excedam às concentrações máximas típicas de 10 µM (4.440 ng/ml) em 50 a 100 vezes (63).

O IMPAACT P1097 avaliou a eliminação do RAL em recém-nascidos que receberam RAL pela placenta de suas mães às quais foi administrado RAL durante a gravidez. Em recém-nascidos a termo, com peso corporal normal ao nascer, a t½ de RAL aparente mediana no lactente foi de 26,6 (9,3-184) horas, o que é prolongado em comparação à t½ de eliminação terminal típica em adultos (β) de aproximadamente 7 a 12 horas (21). A inscrição de lactentes com baixo peso corporal ao nascer (<2.500 g) foi concluída, e os dados preliminares de lactentes com baixo peso ao nascer demonstram um prolongamento adicional da eliminação do RAL em lactentes prematuros.
O IMPAACT P1110 avaliou a segurança e a farmacocinética do RAL quando administrado a recém-nascidos com risco de infecção por HIV. Os dados deste estudo serviram de base para a aprovação do RAL pela FDA e pela Agência Europeia de Medicamentos para utilização em recém-nascidos a termo nas seguintes doses:

- Nascimento até 1 semana de vida (dosagem diária única de suspensão oral baseada em aproximadamente 1,5 mg/kg/dose)
  - 2 a menos de 3 kg: 4 mg uma vez ao dia
  - 3 a menos de 4 kg: 5 mg uma vez ao dia
  - 4 a menos de 5 kg: 7 mg uma vez ao dia

- 1 a 4 semanas de vida (dosagem duas vezes ao dia de suspensão oral baseada em aproximadamente 3 mg/kg/dose)
  - 2 a menos de 3 kg: 8 mg duas vezes ao dia
  - 3 a menos de 4 kg: 10 mg duas vezes ao dia
  - 4 a menos de 5 kg: 15 mg duas vezes ao dia

Esta mesma dosagem será seguida para recém-nascidos em P1115; as Seções 5.1.1 e 5.1.2 fornecem mais orientações sobre o tempo de ajuste da dose alinhado aos cronogramas de consultas do estudo da Etapa 1 e Etapa 2.

Considerações para o uso de comprimidos mastigáveis de RAL como comprimidos dispersíveis

A administração de grânulos de RAL para suspensão oral requer um procedimento de constituição complexo, incluindo o uso de sachês de dose única de 100 mg, recipientes para mistura, seringas e água potável para cada dose. A Merck gerou dados de biocomparação e modelagem indicando que os comprimidos mastigáveis de RAL usados em aumentos de dose de 25 mg devem fornecer a PK apropriada para alcançar os alvos tanto da eficácia quanto de segurança na faixa de peso corporal de 3 a 25 kg e, em particular, em crianças com menos de 10 kg, nas quais os comprimidos mastigáveis não foram diretamente avaliados em estudos de desenvolvimento pediátrico. Os dados indicam que o comprimido mastigável de 25 mg pode ser usado como comprimido dispersível, cumprindo os critérios de dispersão da OMS, após simples esmagamento ou pré-umedecimento (seguido de agitação e esmagamento, conforme necessário para destruir quaisquer pedaços do medicamento) em uma variedade de veículos. Portanto, é esperado que a dosagem alternativa usando comprimidos mastigáveis como dispersíveis para lactentes e crianças com pelo menos quatro semanas de idade e peso entre 3 e 10 kg alcance a eficácia e a segurança apropriadas. A PK da formulação de comprimido mastigável foi comparada à formulação de grânulos para suspensão em um estudo de dose única em adultos (P068) (29). Uma formulação pediátrica uniforme de RAL mastigável ou dispersível ajudará na harmonização de formulações antirretrovirais, como recomendado pela OMS, onde as diretrizes de dosagem estão sob revisão final.
1.9 Justificativa para a dosagem de VRC-HIVMAB060-00-AB (VRC01)

VRC01 é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina G1 humana (IgG1) recombinante que se liga ao sítio de ligação de CD4 da gp120, identificado usando métodos para isolar e rastrear linfócitos B de memória das células mononucleares do sangue periférico de doadores infectados por HIV-1 por investigadores da Vaccine Research Center. A 50 mcg/ml, o VRC01 neutraliza mais de 90% das cepas heterólogas geneticamente diversas do HIV-1 e, a 1 mcg/ml, mais de 70% são neutralizadas (53). Ele não é auto ou polirreativo, não tem atividade de anticorpo antifosfolipídio (consulte a Brochura do investigador) e não se liga ao tecido humano fetal ou de adultos. Essas características sugerem que a administração de mAb não resultará em fenômenos imunológicos adversos. O VRC01 é um IgG1, por isso, permite mediar o ADCC, um mecanismo que pode ser importante para eliminar as células infectadas (54).

Estudos em adultos soronegativos para o HIV

Os estudos clínicos do VRC01 começaram em 2013 e estão em andamento. Os primeiros estudos de escalonamento de dose em seres humanos para a segurança, a tolerância e a PK das vias IV e SC foram concluídos em adultos infectados por HIV-1 (VRC 601) (49) e não infectados por HIV-1 (VRC 602) (55), inscrevendo 29 e 27 participantes, respectivamente. Um estudo clínico (HVTN 104) avaliou a dosagem em série usando cinco regimes IV ou SC diferentes de doses repetidas de VRC01 administradas a 88 adultos saudáveis, sem infecção por HIV-1 (56). Estudos de fase 2b do VRC01 para prevenção da transmissão sexual do HIV entre mulheres não infectadas na África Subsaariana (HVTN 703/HPTN 081) e homens não infectados e transexuais que fazem sexo com homens (HVTN 704/HPTN 085) estão em andamento e já inscreveram 1.625 e 2.459 participantes em junho de 2018, respectivamente.

As doses em participantes adultos variam de 1 a 40 mg/kg/dose intravenosa e 5 mg/kg/dose por via subcutânea, administradas em intervalos de 2 a 8 semanas, com duração superior a 24 meses. No HVTN 104, a maioria dos participantes do estudo não teve reação local ou apresentou apenas uma reatogenicidade local leve à infusão ou injeção. As administrações SC de VRC01 foram geralmente associadas a reações locais leves durante as infusões, que incluíram algum prurido (comichão), vermelhidão e inchaço, que se resolveram em alguns minutos a algumas horas após o fim da administração. Reações de eritema/induração foram relatadas raramente; o maior diâmetro para os eventos de eritema ou inchaço observados durante as infusões variou até aproximadamente 9 cm. Para 76% das infusões ou injeções, os participantes não relataram sintomas de reatogenicidade sistêmica. Quando presentes, a maioria dos sintomas sistêmicos foi leve, com mal-estar/fadiga, mialgias e cefaleias como os mais comuns. Dos 3 participantes que relataram sintomas graves de reatogenicidade sistêmica, 2 tiveram infecções virais concomitantes e 1 teve mal-estar com duração de um dia. Os eventos adversos atribuídos à administração do produto do estudo com base na relação temporal e outras considerações incluíram: elevação da AST, ALT e creatinina, diminuição da contagem de neutrófilos, diarreia, desconforto torácico, herpes zoster, erupção cutânea generalizada e prurido no local de administração. Essas alterações e eventos laboratoriais se resolveram e não exigiram a descontinuação da administração do produto do estudo.

Em geral, até 22 de fevereiro de 2018, a administração de VRC01 no intervalo de doses de 1 a 40 mg/kg IV e 5 e 40 mg/kg SC havia sido avaliada como bem tolerada em adultos e lactentes e segura para avaliação adicional. Cumulativamente, em todos os estudos, o VRC01 foi administrado a mais de 3,500 indivíduos adultos não infectados com HIV, cerca de 88 adultos infectados com HIV e aproximadamente 40 lactentes expostos ao HIV. Não houve eventos adversos graves avaliados como relacionados ao VRC01 pelo patrocinador IND e nenhuma pausa de segurança do estudo devido a eventos adversos.
Estudos em adultos infectados por HIV

Há cinco estudos (RV 398, RV 397, A 5340, A 5342 e 15-I-0140) que examinam o efeito do VRC01 nos resultados virológicos em adultos com HIV agudo ou estabelecido. Cada protocolo foi concebido para abordar diferentes aspectos do efeito do VRC01, incluindo o efeito virológico quando administrado durante a infecção aguda por HIV, efeito no reservatório do HIV e efeito quando administrado durante uma interrupção analítica do tratamento (ATI). Todos os protocolos estão usando uma dose de 40 mg/kg/dose, administrada em intervalos de 2-4 semanas para 1-9 doses. Até 10 de janeiro de 2017, cerca de 80 participantes infectados por HIV-1 haviam recebido VRC01 nesses estudos. Cumulativamente em todos os estudos de VRC01, não houve eventos adversos graves relacionados ao VRC01 que exigiram relatório urgente para a FDA ou outras autoridades regulatórias e nenhuma pausa de segurança do estudo devido a eventos adversos. Os eventos adversos não solicitados em todos os estudos não foram superiores à gravidade de grau 2, exceto para neutropenia de grau 3 não relacionada em 15-I-0140. Houve uma infusão descontinuada para uma reação à infusão e um episódio de urticária de grau 2. O protocolo 601 demonstrou um efeito antiviral de VRC01 quando administrado como medicamento isolado a adultos virêmicos (49). Os protocolos A5340 e I5-I-0140 avaliaram a atividade antiviral do VRC01 quando administrado imediatamente antes e durante a interrupção da TAR. Os participantes do estudo foram mais propensos do que os controles históricos a apresentar supressão viral na semana 4 (38% versus 13%, p = 0,04) (26). Quando utilizado como um agente único durante a interrupção analítica do tratamento, o atraso do rebote viral foi maior entre os participantes que não tinham isolados resistentes a VRC01 preexistentes em vírus associados a células.

Estudos em lactentes expostos ao HIV e infectados com HIV

O IMPAACT P1112 está estudando a segurança e a PK do VRC01 administrado no nascimento a recém-nascidos de mulheres com HIV. Os dois primeiros grupos receberam uma dose única de 20 mg/kg ou 40 mg/kg e concluíram o acompanhamento (13 e 14 por grupo, respectivamente). Um terceiro grupo de 13 lactentes amamentados foi totalmente inscrito e recebe uma dose inicial de 40 mg/kg no nascimento e doses subsequentes de 20 mg/kg em intervalos mensais até os seis meses de idade ou a interrupção da amamentação. No geral, o VRC01 foi bem tolerado (48). Até 18 de abril de 2018, não haviam ocorrido eventos adversos graves, reação sistêmica e reação de urticária relacionadas ao medicamento do estudo. Reações locais (eritema, induração ou edema) foram comuns, ocorrendo em seis e 11 lactentes nos grupos de dose de 20 e 40 mg/kg, respectivamente. No terceiro grupo de dose, ocorreram reações locais em sete lactentes após a dose inicial de 40 mg/kg e aproximadamente 20% dos lactentes em cada dose subsequente de 20 mg/kg. Todas as reações locais foram de grau leve ou moderado (grau 1-2) e quase todas se resolveram no prazo de quatro horas após a injeção.

O IMPAACT 2008 estudará quatro doses sequenciais de 40 mg/kg de VRC01, sendo a primeira dose administrada no prazo de 14 dias após o início da terapia antirretroviral combinada a lactentes de 0 a 12 semanas infectados com HIV; esse estudo se tornou aberto em maio de 2018.

PK do VRC01

Os parâmetros de PK do VRC01 administrado passivamente foram avaliados em adultos saudáveis não infectados e adultos infectados com HIV nos estudos VRC 601 e VRC 602, respectivamente. Aos 28 dias após a segunda administração a 20 mg/kg e 40 mg/kg IV, os níveis séricos médios de VRC01 foram de 55,9 ± 16,8 e 88,9 ± 40,4 mcg/ml em adultos não infectados, e de 46,0 ± 26,7 e 64,9 ± 56,7 mcg/ml em adultos infectados com HIV, respectivamente. O tempo até a concentração máxima (tmáx) é de aproximadamente 1-3 horas após a administração IV e
aproximadamente 1-3 dias após a administração SC. Para os participantes não infectados e infectados, a meia-vida terminal foi de 15±3,9 e 12±4,5 dias para a dosagem IV e 17±2,9 e 11±5 dias para a dosagem SC, respectivamente. Os parâmetros de PK determinados no IMPAACT P1112 estão disponíveis para os lactentes expostos ao HIV que receberam doses únicas de VRC01 a 20 mg/kg/dose e 40 mg/kg/dose administradas por via subcutânea. Os níveis médios (DP) do dia 28 foram de 39,3 (14,9) mcg/ml e 75,2 (21,4) mcg/ml para as doses de 20 e 40 mg/kg, respectivamente. Para o grupo de 20 mg/kg/dose, a meia-vida sérica estimada foi de 19,7 (5) dias. Os níveis máximos ocorreram de forma mediana em 2 e 1 dias para as doses de 20 e 40 mg (48).

O regime de dose de 40 mg/kg às 0, 2, 6 e 10 semanas selecionado para o estudo atual baseia-se na modelagem PK usando dados dos estudos VRC 601 e 602 e P1112 e a dose usada em estudos de VRC01 em adultos para a atividade antiviral. O nível plasmático ideal de VRC01 necessário para a atividade antiviral ainda está em processo de definição em estudos em humanos, embora adultos virêmicos com baixa concentração plasmática de vírus tenham sustentado a supressão até os níveis plasmáticos de VRC01 caírem para 10 mcg/ml (49). Da mesma forma, o nível de VRC01 in vivo para mediar a atividade do ADCC é desconhecido. Portanto, os níveis plasmáticos direcionados para este estudo são seleccionados com base nos estudos pré-clínicos do VRC01, demonstrando que mais de 91% dos isolados virais examinados nos clados são neutralizados a uma ID₅₀ de 50 mcg/ml (53). Para manter níveis acima de 50 mcg/ml durante as semanas iniciais do tratamento, uma segunda dose será administrada duas semanas após a primeira dose. A terceira e quarta doses serão administradas em intervalos de quatro semanas. Esse regime é projetado para manter níveis médios de VRC01 acima de 50 mcg/ml nas primeiras 16 semanas de vida. A dosagem subcutânea está planejada, porque essa via será viável em estudos maiores e evitará a possibilidade dos participantes perderem doses devido à incapacidade de obter acesso intravenoso. A dosagem subcutânea também permite que esse estudo se baseie nos dados de segurança e PK obtidos do IMPAACT P1112 e do IMPAACT 2008, que estão usando uma via subcutânea.

1.10 Justificativa para as coortes de fórmula e a amamentação e foco em lactentes infectados com HIV adquirido in utero

Embora o primeiro lactente descrito como tendo alcançado remissão após o início da terapia precoce ("Criança de Mississippi") tenha sido alimentado com fórmula e, portanto, não teve exposição contínua ao HIV por meio do leite materno, é importante estudar essa abordagem em bebês amamentados; a maior carga de infecção neonatal ocorre em contextos de recursos limitados, onde a amamentação é o padrão de atendimento e fundamental para a sobrevivência da criança. Estudar essas duas coortes sequencialmente iria atrasar por anos os achados, com implicações para o epicentro da transmissão perinatal.

Embora o risco de ocorrência de superinfecção por HIV por transmissão através da amamentação tenha baixa probabilidade em uma criança com infecção por HIV adquirida in utero em TAR, esse risco ainda existirá enquanto continuar a exposição ao leite materno. Por isso, é possível que um lactente infectado por HIV adquirido in utero que tenha recebido a terapia muito cedo e tenha sido submetido à eliminação do HIV poderia posteriormente ser infectado por meio da exposição contínua ao leite materno, afetando fortemente os resultados do estudo. A possibilidade de isso acontecer será limitada, assegurando-se de que os lactentes tenham deixado a amamentação por um período mínimo de seis semanas antes de qualquer interrupção do ARV.

Como descrito, esse protocolo se concentra na infecção in utero, e não intraparto, mas essa última ainda é uma possibilidade para essa coorte. Portanto, esses lactentes devem receber a profilaxia
de ARV adequada, com base em orientações específicas para cada país, com avaliação contínua de transmissão intraparto e por leite materno, até que a infecção seja excluída. O exame de PCR do HIV será repetido às 12 semanas de vida para identificar quaisquer casos de infecção intraparto ou amamentação antes da saída do estudo, nos quais o regime antiviral elevado pode afetar os resultados dos exames de HIV. Qualquer lactente identificado como infectado com HIV às 12 semanas será tratado com base nas diretrizes do país.

1.11 Justificativa para inscrever lactentes infectados com HIV que iniciaram a TAR em 48 horas após o nascimento em um ambiente clínico

Com ampla cobertura da “Criança de Mississippi”, os padrões de tratamento para lactentes de alto risco estão evoluindo entre os prestadores de cuidados clínicos. Neste estudo, os lactentes infectados com HIV iniciados na TAR em 48 horas após o nascimento, em um contexto de não de estudo, são elegíveis para inscrição na Coorte 2 no prazo de 10 dias após o nascimento, quando o regime do estudo será iniciado.

Todos os lactentes diagnosticados como infectados com HIV adquirido in utero fora do estudo serão submetidos a pelo menos um exame NAT do HIV confirmatório realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros dos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA) como parte do estudo. As potenciais limitações para avaliar essa coorte iniciada na TAR incluem importantes amostras e dados de pré-inscrição possivelmente ausentes e diferenças na dosagem de ARV antes da inscrição. Os critérios de elegibilidade para essa coorte são projetados para garantir que um conjunto mínimo de dados-chave de pré-inscrição esteja disponível e que os formulários de relatório de caso (CRFs) tenham sido desenvolvidos para coletar o máximo possível de dados de pré-inscrição relevantes. A inclusão continuada dessa coorte no estudo permite uma avaliação abrangente de lactentes com infecção por HIV adquirida in utero, apesar do uso de TAR entre as mulheres grávidas.

1.12 Justificativa para o estudo do citomegalovírus congênito (CMVc)

O CMV é uma importante causa de infecção congênita que ocorre em 1-3% dos nascidos vivos. A infecção por CMVc pode levar a perda auditiva neurosensorial, atraso no desenvolvimento, anormalidades hematológicas, em especial a neutropenia, e pode alterar as respostas imunes celulares (57-59). O CMV congênito é mais prevalente em lactentes infectados com HIV, e os lactentes infectados por HIV são mais propensos a exibir infecção por CMV sintomática do que os lactentes não infectados expostos ao HIV. A infecção por CMV também pode levar a uma progressão mais rápida da infecção por HIV em lactentes coinfetados. (Kovacs, A. et al 1999) No NICHD/HPTN 040, o CMVc foi encontrado em 3,5% dos 1.684 lactentes inscritos. Nos lactentes não infectados expostos ao HIV, ocorreram 56 infecções por CMVc, com 15/140 (10,7%) lactentes infectados com HIV com CMVc. A maioria dos lactentes coinfetados havia sido infectada in utero 12/93 (12,9%). Análises recentes também mostraram que as mães com virúria de CMV apresentaram taxas significativamente mais altas de transmissão perinatal do HIV (29,2% versus 8,1%, p = 0,002). Elas demonstraram ser 5 vezes (aOR = 5,6; IC de 95% 1,9-16,8) e quase 30 vezes (aOR 29,7; IC de 95% 5,4-164,2) mais propensas a transmitir HIV e CMV para seus filhos, respectivamente (60). Como as crianças coinfetadas por HIV e CMVc também podem ter respostas imunes alteradas ou desreguladas que podem afetar as respostas virológicas ao tratamento muito precoce, assim como neutropenia induzida por CMV, neste estudo, amostras de urina serão coletadas de lactentes infectados por HIV (na entrada na Etapa 2) para exames de CMV. Há a hipótese de que a coinfecção com o CMVc possa influenciar se a remissão do HIV será alcançada na ausência de tratamento antiviral da infecção por CMV.
1.13 Justificativa para a avaliação de reservatórios de HIV no sistema nervoso central (SNC)

Os efeitos neurocognitivos do HIV na infecção perinatal estão bem estabelecidos, e o grande atraso no desenvolvimento é considerado uma doença definidora da AIDS. Esses efeitos foram mais prevalentes antes da disponibilidade de TAR a crianças (61) e foram um endpoint comum nos estudos clínicos precoces do uso de ARV em crianças infectadas perinatalmente. Assume-se, portanto, que a maioria dos lactentes infectados com HIV apresenta semeadura do SNC durante a infecção primária.

Sabe-se que o atraso no desenvolvimento e o comprometimento neurocognitivo respondem aos antivirais. No entanto, há pouco conhecimento sobre o efeito de uma TARc muito precoce e potente no estabelecimento e persistência dos reservatórios virais do SNC na infecção perinatal (62, 63). Embora essas crianças possam alcançar uma viremia plasmática indetectável, ainda há dúvidas sobre se a replicação viral ou um reservatório induzível persistirão no SNC ou se haverá biomarcadores mensuráveis de neuroinflamação do SNC. Vários biomarcadores foram avaliados em adultos com HIV, mas pouco é conhecido em crianças infectadas perinatalmente. Análogo aos estudos de leucemia infantil e remissão livre de doença, o potencial de reativação ou recidiva no SNC é uma consideração importante para a remissão do HIV de longo prazo. Embora a incorporação da coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR) como parte da avaliação da terapia intensiva precoce possa ser uma abordagem ideal para obter novos conhecimentos sobre a dinâmica viral no SNC, ela tem um impacto negativo na inscrição no P1115 e pode ser logisticamente inviável como parte dos cuidados de rotina. No entanto, alguns lactentes inscritos neste estudo podem ser submetidos à coleta de LCR como parte da avaliação do tratamento padrão para outras condições clínicas, como sífilis congênita, sepse ou tuberculose. Como a avaliação dos reservatórios de HIV no SNC pode ser importante para avaliar o resultado da remissão do HIV a longo prazo, o LCR residual (remanescente após coleta e avaliação padrão) será retido para estudos exploratórios da dinâmica viral e identificação de biomarcadores inflamatórios no SNC.

2.0 OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 Objetivo primário

2.1.1 Avaliar a remissão do HIV entre recém-nascidos com infecção por HIV adquirida in utero que iniciam a terapia intensiva precoce no prazo de 48 horas após o nascimento. A remissão do HIV é definida como HIV-RNA plasmático indetectável durante 48 semanas após a interrupção da ART.

2.2 Objetivos secundários

2.2.1 Avaliar a segurança e a tolerância de regimes terapêuticos intensivos precoces em recém-nascidos e lactentes.

2.2.2 Avaliar, por regime (Regime 1L separadamente dos Regimes 2R + 2RV combinados), a proporção de lactentes que estão recebendo a terapia intensiva precoce que alcançam a supressão viral (RNA do HIV-1 no plasma < LOD) na Semana 24.

2.2.3 Avaliar, por regime (Regime 1L separadamente dos Regimes 2R + 2RV combinados), a proporção de lactentes que estão recebendo a terapia intensiva precoce que cumpram os critérios virológicos e imunológicos para a interrupção do tratamento.
2.2.4 Avaliar, por regime (Regime 1L separadamente dos Regimes 2R + 2RV combinados), a relação entre o tempo até alcançar a supressão viral confirmada (RNA do HIV-1 no plasma < LOD) e o cumprimento dos critérios virológicos e imunológicos para a interrupção do tratamento.

2.2.5 Avaliar a extensão da persistência do HIV em lactentes que atingem a remissão do HIV.

2.2.6 Avaliar a ativação imunológica, hospedagem e determinantes virais, incluindo fatores maternos e respostas imunológicas específicas do HIV, associadas à remissão do HIV.

2.2.7 Avaliar os biomarcadores do tamanho do reservatório de HIV entre os lactentes que estão recebendo terapia intensiva precoce (incluindo, sem limitação, a carga de DNA pró-viral do HIV e estado sorológico do HIV).

2.2.8 Avaliar a resistência aos ARVs incluídos nos regimes do estudo e ao VRC01.

2.2.9 Descrever as exposições a RAL e VRC01 em recém-nascidos e lactentes pequenos.

2.3 Objetivos exploratórios

2.3.1 Observar a frequência de infecção intraparto ou infecção precoce por leite materno (avalizada aproximadamente às 12 semanas de idade) após o recebimento da terapia intensiva precoce.

2.3.2 Explorar as taxas de coinfeção por HIV e citomegalovírus em recém-nascidos com alto risco de infecção perinatal por HIV.

3.0 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo exploratório de prova de conceito de fase I/II que investiga a hipótese de que a terapia intensiva precoce administrada a recém-nascidos com infecção por HIV adquirida in utero pode permitir o controle de longo prazo da replicação do HIV sem TAR e levar à remissão do HIV. O estudo também avaliará a segurança e a PK dos agentes fornecidos como parte da terapia intensiva precoce.

3.1 Regimes do estudo

Três regimes terapêuticos intensivos precoces serão avaliados:

- **Regime 1L**, regime contendo LPV iniciado no âmbito do protocolo versão 1.0: 2 NRTIs + NVP + LPV/r

- **Regime 2R**, regime contendo RAL iniciado no âmbito do protocolo versão 2.0: 2 NRTIs + NVP + RAL

- **Regime 2RV**, regime contendo RAL e VRC01 iniciado no âmbito do protocolo versão 2.0: 2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01
Consulte a Seção 3.2 para ver informações sobre a atribuição de coortes a cada regime e a Seção 5.0 para obter informações detalhadas sobre cada regime.

3.2 Coortes do estudo

Os lactentes e suas mães serão inscritos em uma das duas coortes do estudo:

- **Coorte 1**: Lactentes em alto risco de infecção por HIV adquirida in utero; definidos como nascidos de mães com infecção por HIV presumida ou confirmada e que não receberam nenhum ARV durante a gravidez; inscritos com suas mães no prazo de 48 horas após o nascimento.

- **Coorte 2**: Lactentes infectados por HIV adquirido in utero iniciados na TAR; definidos como tendo pelo menos um NAT (teste de ácido nucléico) do HIV positivo de uma amostra coletada no prazo de 48 horas após o nascimento fora do estudo, e tendo iniciado um regime de TAR elegível no prazo de 48 horas após o nascimento fora do estudo; inscritos com suas mães no prazo de 10 dias após seu nascimento.

Mães e filhos serão incluídos em pares. As mães devem estar dispostas e aptas a se inscreverem no estudo com seus filhos, e permanecerão em acompanhamento pelo tempo que seus bebês permanecerem em acompanhamento. No entanto, se as mães desistirem do acompanhamento após a conclusão dos procedimentos de entrada no estudo, seus filhos poderão permanecer em acompanhamento.

Consulte as seções Avaliação e tratamento inicial de lactentes em alto risco (ETAPA 1) e Gestão de lactentes com infecção por HIV adquirida in utero confirmada (Etapa 2) para obter mais informações sobre a confirmação da infecção por HIV adquirida in utero e o subsequente manejo dos pares mães-lactentes inscritos em cada coorte.

3.2.1 Metas de inclusão nas coortes por regime

**O Regime 1L** (2 NRTIs + NVP + LPV/r) será avaliado entre os lactentes inscritos no âmbito do protocolo versão 1.0. Entre os 440 pares mães-lactentes inscritos na Coorte 1 no âmbito do protocolo versão 1.0, foram identificados 34 lactentes com infecção por HIV adquirida in utero. Um adicional de 20 pares mães-lactentes foram inscritos na Coorte 2 no âmbito do protocolo versão 1.0. Portanto, no total, 54 lactentes com infecção por HIV adquirida in utero receberam este regime no âmbito do protocolo versão 1.0. Os lactentes que permanecerem em acompanhamento quando o protocolo Versão 2.0 for implementado continuarão a receber esse regime no âmbito do protocolo versão 2.0.

**O regime 2R** (2 NRTIs + NVP + RAL) e o **Regime 2RV** (2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01) serão avaliados entre os lactentes inscritos no âmbito do protocolo versão 2.0. Aproximadamente 430 pares mães-lactentes serão inscritos na Coorte 1 para identificar pelo menos 30 lactentes com infecção por HIV adquirida in utero que estejam recebendo esses dois regimes. Outros 15 pares mães-lactentes inscritos na Coorte 2 receberão o Regime 2R. Os lactentes da Coorte 2 não receberão o Regime 2RV.

3.2.2 Plano de inclusão por regime

A inclusão de lactentes que estão recebendo o **Regime 1L** (2 NRTIs + NVP + LPV/r) foi concluída no âmbito do protocolo versão 1.0. Em cada centro, uma vez obtidas todas as
aprovações necessárias da versão 2.0 do protocolo, o acompanhamento de lactentes inscritos no âmbito do protocolo versão 1.0 continuará na versão 2.0.

No âmbito do protocolo versão 2.0, lactentes que estejam recebendo o Regime 2R (2 NRTIs + NVP + RAL) e lactentes que estejam recebendo o Regime 2RV (2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01) serão inscritos aproximadamente ao mesmo tempo. Todos os centros do estudo serão potencialmente elegíveis para incluir lactentes que estejam recebendo o Regime 2R; apenas os centros selecionados serão elegíveis para inscrever lactentes que estejam recebendo o Regime 2RV, com base em considerações regulatórias e farmacêuticas para o VRC01, bem como considerações operacionais para o estudo. Os centros serão atribuídos ao Regime 2R ou ao Regime 2RV, em um esforço para alcançar uma distribuição aproximadamente igual de lactentes que estejam recebendo cada regime. As atribuições do centro para cada regime podem ser alteradas ao longo do tempo, mas em nenhum momento qualquer centro poderá inscrever lactentes que estejam recebendo o Regime 2R e o Regime 2RV simultaneamente.

3.3 Etapas do estudo

O estudo consiste em quatro etapas:

- **Etapas 1**: Avaliação e tratamento inicial de lactentes em alto risco

  Os lactentes da Coorte 1 serão inscritos na Etapa 1 para avaliação da infecção por HIV e início da terapia intensiva precoce no prazo de 48 horas após o nascimento. Lactentes nos quais a infecção por HIV adquirida in utero for excluída trocarão de regime do estudo para a profilaxia perinatal padrão, de acordo com as diretrizes locais, no prazo de duas semanas. Esses lactentes continuarão no monitoramento de segurança da Etapa 1 por duas semanas adicionais, serão submetidos ao exame final de HIV com aproximadamente 12 semanas de idade e depois sairão do estudo. Os lactentes nos quais a infecção por HIV adquirida in utero for confirmada entrarão na Etapa 2 pelo menos duas semanas após a inscrição na Etapa 1.

- **Etapas 2**: Manejo de lactentes com infecção por HIV adquirida in utero confirmada

  Lactentes da coorte 1 identificados na Etapa 1 com infecção por HIV adquirida in utero farão a transição para a Etapa 2, conforme descrito acima. Lactentes da Coorte 2 serão inscritos diretamente na Etapa 2. Na Etapa 2, lactentes de ambas as coortes receberão o regime do estudo por até 192 semanas. Começando na Etapa 2, Semana 84, as crianças que alcançarem a supressão do RNA do HIV até a Semana 24 e mantiverem essa supressão, sem detecção de RNA do HIV na Semana 48 ou após, serão avaliadas para possível interrupção do tratamento.

- **Etapas 3**: Interrupção do tratamento

  As crianças na Etapa 2 que cumprirem os critérios para a interrupção do tratamento entrará na Etapa 3 e pararão a TAR. As crianças da Etapa 3 serão submetidas a exames de RNA do HIV frequentes para monitorar o rebote viral pelo tempo que elas permanecerem em remissão, até cinco anos a partir da data de entrada na Etapa 3.

- **Etapas 4**: Reinício do tratamento

  As crianças que apresentarem rebote viral na Etapa 3 entrarem na Etapa 4, reiniciarão a TAR. As crianças da Etapa 4 serão submetidas a exames de RNA do HIV frequentes para monitorar
suas respostas ao reinício da TAR até os cinco anos de idade ou seis meses após a ressupressão viral com TAR, o que ocorrer depois.

Consulte a Seção 4.0 para ver os critérios de elegibilidade associados a cada etapa e a Seção 6.3 para ver os planos de gestão associados a cada etapa.

A entrada na Etapa 3 (Interrupção do tratamento) não deverá ocorrer antes de 96 semanas (dois anos) de participação no estudo. Antecipando que importantes avanços científicos nas áreas de remissão e reservatórios do HIV podem ocorrer durante esse período e posteriormente, um painel de especialistas composto por membros selecionados da equipe do protocolo e outros líderes na área de remissão e cura do HIV serão convocados periodicamente para revisar os critérios de entrada na Etapa 3 e fornecer recomendações à equipe do protocolo sobre a manutenção ou modificação desses critérios. O painel foi convocado pela primeira vez em setembro de 2017 e formou recomendações que originaram os critérios exibidos na Seção 4.4. O painel será convocado novamente quando for determinado que a primeira criança cumpriu os critérios da Etapa 3 e continuará a se reunir periodicamente à medida que avanços científicos adicionais ocorrerem. Quaisquer modificações aos critérios da Etapa 3 exigidas pelas recomendações do painel de especialistas serão especificadas em uma emenda ao protocolo, e a entrada na Etapa 3 será adiada enquanto se aguarda a revisão e a aprovação do Comitê de Revisão Institucional/Comitê de Ética (CRI/CE) a uma base individual para cada centro.

Os critérios de elegibilidade para a entrada na Etapa 3 incluem a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido dos pais/responsáveis legais da criança. Consulte a Seção 6.3.2.4 para obter mais informações sobre o processo de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.0 **SELEÇÃO E INSCRIÇÃO DE PARTICIPANTES**

4.1 Critérios de inclusão materna

4.1.1 Coortes 1 e 2

4.1.1.1 As mães serão elegíveis para se inscreverem com qualquer um dos seguintes critérios:

1) **Suposta infecção por HIV**, definida como ≥ um exame rápido positivo de anticorpos de HIV obtido no período periparto. A infecção materna deve ser confirmada, com resultados confirmatórios disponíveis no prazo de 10 dias úteis após a inclusão (veja abaixo).

OU

2) **Infecção por HIV confirmada**, definida como resultados positivos de duas amostras coletadas em momentos diferentes. Todas as amostras analisadas devem ser de sangue total, soro ou plasma.

A amostra n° 1 pode ser testada utilizando qualquer um dos seguintes métodos:
• Dois exames rápidos de anticorpos de dois fabricantes diferentes ou com base em diferentes princípios e epitopos
• Um imunoensaio enzimático (EIA) OU Western Blot (WB) OU ensaio de imunofluorescência OU ensaio de quimioluminescência
• Um PCR para DNA do HIV
• Um PCR para RNA do HIV quantitativo (acima do limite de detecção do teste)
• Um PCR para RNA do HIV qualitativo
• Um exame de ácido nucleico total de HIV

A amostra n° 2 pode ser examinada utilizando qualquer um dos seguintes métodos:
• Teste rápido de anticorpos para um total de 3 testes rápidos diferentes. Se essa opção for utilizada em combinação com dois exames rápidos para a Amostra n° 1, pelo menos um dos três exames rápidos deve ser aprovado pela FDA, e os três exames rápidos devem ser provenientes de diferentes fabricantes ou com base em princípios ou epitopos diferentes.
• Um EIA OU WB OU ensaio de imunofluorescência OU ensaio de quimioluminescência
• Um PCR para DNA do HIV qualitativo
• Um PCR para RNA do HIV quantitativo (acima do limite de detecção do ensaio)
• Um PCR para RNA do HIV qualitativo
• Um exame de ácido nucleico total de HIV

Todas as amostras analisadas devem ser de sangue total, soro ou plasma. Se ambas as amostras forem examinadas usando exames de anticorpos, pelo menos uma das amostras deverá ser examinada em um ambiente de laboratório que opere de acordo com as diretrizes de Boas Práticas de Laboratórios Clínicos (BPLC) e participe de um programa de garantia de qualidade externo apropriado. Se o exame de ácido nucleico for utilizado, pelo menos um exame deverá ser realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA). Para exames realizados em outras configurações, uma documentação adequada da fonte, incluindo a data de coleta da amostra, a data do exame, o exame realizado e o resultado do exame, deve estar disponível. Métodos de exame aprovados pela FDA devem ser usados sempre que possível. Se não estiverem disponíveis métodos aprovados pela FDA, os métodos de exames devem ser verificados de acordo com as BPLC e aprovados pelo IMPAACT Laboratory Center.

As mães que se inscreverem no estudo com infecção presumida (apenas um exame rápido positivo de anticorpos de HIV feito no período periparto) devem fazer exames de confirmação (veja as Amostras n° 1 e 2, acima), com resultados disponíveis no prazo de 10 dias úteis após a inscrição. Se a infecção materna por HIV não for confirmada no prazo de 10 dias úteis da inclusão, mães e filhos serão retirados do estudo. Se os dois exames positivos da mãe foram realizados em laboratórios não certificados, um terceiro exame confirmatório de HIV deverá ser realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA). O
lactente terá permissão para permanecer no estudo até que esses resultados estejam disponíveis.

4.1.1.2 Disposta e capaz de fornecer consentimento livre e esclarecido informado por escrito para a participação de si mesma e de seu filho (Etapa 1 e/ou Etapa 2, conforme aplicável). A mãe deve ter idade para fornecer seu termo de consentimento livre e esclarecido, tal como definido pelo país em que reside. Caso contrário, o termo de consentimento livre e esclarecido deverá ser assinado por um responsável legal.

4.1.2 Coorte 1 somente

4.1.2.1 Lactente elegível e incluído na Coorte 1

4.1.2.2 Sem recebimento de ARVs durante a gravidez atual

Nota: é permitido o recebimento de ARVs por parte da mãe antes da gravidez atual (incluindo NVP) ou durante o parto e/ou no período intraparto (cinco dias antes do parto) dessa gravidez.

4.1.3 Coorte 2 somente

4.1.3.1 Lactente elegível e incluído na Coorte 2

Nota: é permitido o recebimento de ARVs por parte da mãe durante a gravidez atual e/ou no período intraparto dessa gravidez.

4.2 Critérios de inclusão infantil, Etapa 1, Avaliação e tratamento inicial de lactentes em alto risco

4.2.1. \( \leq 48 \) horas de vida

4.2.2 \( \geq 36 \) semanas de idade gestacional no nascimento (a avaliação da idade gestacional será baseada na melhor estimativa clínica determinada pela data da última menstruação, ultrassom pré-natal, altura uterina ou escore de Ballard)

4.2.3 \( \geq 2 \) kg no nascimento

4.2.4 Mãe com infecção por HIV suspeita ou confirmada, conforme a Seção 4.1.1.1

4.2.5 A mãe não recebeu ARVs durante a gravidez atual, conforme a Seção 4.1.2.2 Sem recebimento de ARVs durante a gravidez atual

4.2.6 Capaz de tomar ARVs por via oral, sonda nasogástrica ou sonda de gastrostomia

4.3 Critérios de inclusão infantil, Etapa 2, Gestão de lactentes com infecção por HIV adquirida in utero confirmada

4.3.1 Capaz de tomar ARVs por via oral, sonda nasogástrica ou sonda de gastrostomia.

4.3.2 Coorte 1 somente
4.3.2.1 Deve ter sido inscrito na Etapa 1

4.3.2.2 Infecção por HIV adquirida in utero confirmada (consulte a Seção Avaliação e tratamento inicial de lactentes em alto risco (ETAPA 1))

4.3.3 Coorte 2 somente

4.3.3.1 \( \leq 10 \) dias de vida

4.3.3.2 \( \geq 36 \) semanas de idade gestacional no nascimento (a avaliação da idade gestacional será baseada na melhor estimativa clínica determinada pela data da última menstruação, ultrassom pré-natal, altura uterina ou escore de Ballard)

4.3.3.3 \( \geq 2 \) kg no nascimento

4.3.3.4 Mãe com infecção por HIV suspeita ou confirmada, conforme a Seção 4.1.1.1

4.3.3.5 Pelo menos um NAT (teste de ácido nucléico) positivo para infecção por HIV em uma amostra coletada no prazo de 48 horas após o nascimento

4.3.3.6 Recebeu a primeira dose da TAR no prazo de 48 horas após o nascimento em um regime incluindo 2 NRTIs e pelo menos um outro agente (por exemplo, NVP, RAL, LPV/r)

- A dosagem de cada agente no regime deve se basear nas diretrizes de dosagem atuais (OMS ou diretrizes padrão nacionais ou locais)
- A dosagem de NVP deve ser pelo menos equivalente às diretrizes atuais de dosagem padrão nacionais ou locais para profilaxia
- A FDA recomenda evitar a administração de LPV/r a lactentes com < 14 dias de idade ou < 42 semanas de idade pós-menstrual

4.3.3.7 O regime de TAR (descrito em 4.3.3.6) foi administrado diariamente a partir da data de início até a entrada no estudo

- Além da exceção no próximo ponto para NVP, cada agente no regime deve ser administrado diariamente a partir da data de início
- O NVP idealmente deve ser administrado diariamente a partir da data de início e deve ser administrado em pelo menos dois dos primeiros cinco dias de vida (ou seja, é aceitável que o NVP não seja administrado em até três dos primeiros cinco dias de vida)

4.4 Critérios de inclusão infantil, Etapa 3, Interrupção do tratamento

Nota: os critérios descritos nesta seção podem ser modificados em resposta à revisão pelo painel de especialistas.

4.4.1 Deve ter sido inscrito na Etapa 2.

4.4.2 Deve ter alcançado a Semana 96 da Etapa 2.
4.4.3 Deve ter o seguinte com base em exames nos laboratórios locais com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA):

4.4.3.1 Nenhum RNA do HIV confirmado no plasma ≥200 cópias/ml na Semana 24 da Etapa 2 e até, mas excluindo, a Semana 48 da Etapa 2 (consulte a Seção e na Coorte 2 para orientação processual relacionada a este critério)

E

4.4.3.2 Nenhum RNA do HIV detectado no plasma na Semana 48 da Etapa 2 e posteriormente

Nota: a diluição da amostra para ensaios de RNA do HIV não deve ocorrer na Semana 24 da Etapa 2 ou posteriormente. Caso um volume de amostra adequado não possa ser coletado em uma determinada consulta do estudo, o lactente deverá retornar à clínica em um dia diferente dentro da janela de consultas permitida para uma nova tentativa de coleta de amostra. Se a nova tentativa não for bem sucedida ou se, por qualquer motivo, a diluição da amostra for inevitável, o lactente poderá ser considerado para entrar na Etapa 3, desde que a diluição ocorra apenas uma vez durante ou após a Semana 24 da Etapa 2 e os ensaios de RNA do HIV imediatamente precedentes e imediatamente após o ensaio diluído não sejam realizados com uma amostra diluída e fornecem resultados que, de outra forma, cumpram os critérios para a entrada na Etapa 3.

4.4.4 Se estiver sendo amamentado, deverá ter a amamentação permanentemente interrompida, sem exposição ao leite materno por pelo menos seis semanas antes da coleta da amostra para o exame especificado no critério 4.4.5.

4.4.5 Deve ter cumprido TODOS os seguintes critérios adicionais enquanto esteve na Etapa 2, obtidos ≥ na Semana 84 e ≤ na Semana 192 da Etapa 2:

4.4.5.1 dois exames negativos consecutivos de anticorpos contra HIV por ELISA de quarta geração (realizados no laboratório central designado do estudo) com um intervalo de pelo menos 8 semanas;

4.4.5.2 dois exames consecutivos de DNA do HIV sem DNA detectado em pelo menos 850.000 PBMCs examinados (realizados no laboratório central designado pelo estudo) com um intervalo de pelo menos 8 semanas.

Nota: idealmente, um milhão de PBMCs devem ser examinadas; para acomodar volumes variáveis de amostras e contagens de células; no entanto, é aceitável um mínimo de 850.000 PBMCs examinadas.

4.4.5.3 Nenhum RNA do HIV detectado no plasma no momento do segundo exame consecutivo negativo de DNA do HIV (com base em exames realizados no laboratório central com certificação VQA designado pelo estudo)
4.4.5.4 Percentagem de células CD4 ≥ 25 E contagem absoluta de células CD4 ≥ o limite inferior normal para a idade (ou seja, 1.000 células/ml se 2-3 anos de idade, 750 células/ml se 3-4 anos de idade)

4.4.5.5 Lactente avaliado pelo investigador ou pessoa designada do centro, conforme esperado, para cumprir a Etapa 3, Cronograma de avaliações

4.4.5.6 Mãe (ou responsável legal, se for o caso) disposta e capaz de fornecer o consentimento livre e esclarecido por escrito para a participação da criança na Etapa 3 e na Etapa 4

4.4.6 Nenhum RNA do HIV detectado no plasma por exames realizados nos laboratórios locais com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA), após os critérios 4.4.5.1-4.4.5.5 terem sido confirmados, com coleta de amostra para o ensaio no prazo de 14 dias antes da entrada na Etapa 3.

4.5 Critérios de inclusão infantil, Etapa 4, Reinício do tratamento

4.5.1 Deve ter sido incluído na Etapa 3.

4.5.2 RNA do HIV no plasma ≥ LOD com base em exames quantitativos padrão realizados nos laboratórios locais com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA) após a interrupção da TAR (consulte a Seção 6.3.2.3 para orientação processual relacionada a este critério).

Nota: independentemente dos resultados do exame de RNA do HIV, qualquer criança inscrita na Etapa 3 poderá reiniciar a TAR a pedido de seus pais ou responsáveis; essa criança é elegível para inclusão na Etapa 4.

4.6 Critérios de exclusão de lactentes, Etapa 1 e Etapa 2

Quaisquer doenças clinicamente significativas (exceto a infecção por HIV) ou achados clinicamente significativos durante a revisão do histórico médico ou exame físico antes da entrada que, na opinião do investigador, poderão interferir na participação ou interpretação do estudo.

4.7 Medicamentos concomitantes que requerem pré- aprovação

Para lactentes que estejam recebendo LPV/r, os seguintes medicamentos não devem ser prescritos devido a interações medicamentosas potenciais com LPV/r; os investigadores do centro devem fornecer gestão clínica imediata aos lactentes para os quais esses medicamentos possam ser indicados, contatando o Comitê de Gestão Clínica (CMC) o mais rápido possível e no prazo de dois dias úteis para aprovação da gestão de longo prazo:

- Anti-infecciosos: cetoconazol, corticosteroides sistêmicos, derivados do ergot, itraconazol sistêmico (esteroides tópicos não exigem pré- aprovação).
- Anti-histamínicos: terfenadina, loratadina, astemizol
- Hipnóticos Sedativos: alprazolam, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem
- Anticonvulsivos, exceto lamotrigina, gabapentina e levetiracetam
• Narcóticos analgésicos: meperidina, propoxifeno, alfentanil, fentanil, metadona, hidrocodona, oxicodona e tramadol
• Analgésico/não-esteroides: piroxicam
• Antiarrítmicos: amiodarona, encaínida, flecaínida, propafenona, quinidina, lidocaína, disopiramida e mexiletina
• Antibióticos: eritromicina sistêmica, claritromicina
• Anticoagulantes: varfarina
• Tricíclicos: amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina e trimipramina
• SSRIs e não-tricíclicos: bupropiona, nefazodona, sertralina, fluoxetina, paroxetina, trazodona e venlafaxina
• Antieméticos: cisaprida, dronabinol e ondansetrona
• Betabloqueadores: metoprolol, pentobutolol, pindolol e timolol
• Bloqueadores dos canais de cálcio: bepridil, amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, disoldipina, ditradipina e verapamil
• Hipolipêmicos
• Imunossupressores: ciclosporina, tacrolimus
• Neurólépticos: clozapina, pimozida, clorpromazina, clorazepato
• Estimulantes: dexfloramine, metanfetamina
• Quimioterapia para câncer: tamoxifeno, etoposido, paclitaxel, vinblastina e vincristina
• Erva de São João
• Corticosteroides sintéticos: fluticasone, budesonida
• Alfa-bloqueadores: alfuzosina

Para lactentes que estejam recebendo RAL, os seguintes medicamentos não devem ser coadministrados; os investigadores do centro devem fornecer gestão clínica imediata aos lactentes para os quais esses medicamentos possam ser indicados durante o contato com o CMC o mais rápido possível e no prazo de dois dias úteis para aprovação da gestão de longo prazo:
• Rifampina
• Fenobarbital
• Fenitoína

Para qualquer lactente que necessite de tratamento contra tuberculose com medicamento contendo rifampicina, é necessário entrar em contato com o CMC para discutir a gestão do regime com ARV.

4.8 Procedimentos de inscrição

Antes da implementação deste protocolo e de quaisquer emendas subsequentes à versão completa, cada centro deverá ter seu protocolo e termos de consentimento livre e esclarecido (TCLEs) aprovados por seus CRI/CEs e quaisquer outras entidades regulatórias (ERs) aplicáveis. Um Plano de Implementação de Centro (SIP) é necessário para cada centro participante do estudo. É necessário que o SIP seja enviado para a equipe do protocolo, para análise e aprovação, antes do registro do protocolo.

Ao receber a aprovação final, os centros devem enviar todos os documentos de registro de protocolo necessários para o Escritório de Registro de Protocolo da DAIDS (DAIDS PRO) no
Centro de Apoio Regulamentar (RSC). O DAIDS PRO irá revisar o pacote de registro de protocolo submetido para garantir que todos os documentos necessários foram recebidos.

TCLEs específicos do centro SERÃO analisados e aprovados pela DAIDS PRO, e os centros receberão uma Notificação de Registro Inicial da DAIDS PRO que indica a conclusão bem sucedida do processo de registro de protocolo. Uma cópia da notificação do registro inicial deve ser mantida nos arquivos regulatórios do centro.

Ao receber a aprovação final de emenda por parte do CRI/CE e qualquer outra aprovação aplicável de ER, os centros devem implementar a emenda imediatamente. Os centros são obrigados a enviar um pacote de registro de emenda à DAIDS PRO na RSC. A DAIDS PRO reverá o pacote de registro de protocolo enviado para garantir que todos os documentos necessários tenham sido recebidos. TCLEs específicos do centro NÃO serão revistos e aprovados pela DAIDS PRO, e os centros receberão um registro de notificação de alteração quando a DAIDS PRO receber o pacote completo de inscrição. Uma cópia da notificação do registro de alteração deve ser mantida nos arquivos regulatórios do centro.

Para obter informações adicionais sobre o processo de registro de protocolo e documentos específicos necessários para registros iniciais e de emenda, consulte a versão atual do Manual de Registro de Protocolo da DAIDS, que está disponível no site de RSC:

https://rsc.tech-res.com/clinical-research-sites/protocol-registration/policy-manual

A inscrição de participantes maternos e infantis será feita por meio do Sistema de Inscrição de Participante no site do Centro de Gestão de Dados (em https://www.fstrf.org).

4.9 Procedimentos de coinscrição

A coinscrição em outros protocolos de pesquisa exigirá a aprovação dos copresidentes do protocolo do P1115 e do outro protocolo de pesquisa.

5.0 TRATAMENTO DO ESTUDO

5.1 Regimes, administração e duração do estudo

Conforme detalhado abaixo, os regimes do estudo serão compostos de diferentes combinações de NRTI, NVP, LPV/r, RAL e VRC01. Para RAL e VRC01, as tabelas de dosagem baseadas no peso corporal são fornecidas no MOP específico do estudo. Os NRTI serão escolhidos pelo investigador do centro e administrados de acordo com as diretrizes da OMS ou diretrizes padrão nacionais ou locais. Para referência, as diretrizes dos EUA e da OMS estão disponíveis em:

https://aidsinfo.nih.gov/guidelines
http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/

Todos os produtos incluídos em todos os regimes devem ser prescritos por um médico autorizado. Os farmacêuticos do centro devem receber novas receitas de um médico autorizado caso sejam necessários ajustes de dose com base no peso corporal ou na área de superfície corporal dos participantes que superaram sua dose e sejam transferidos para o próximo aumento de dosagem. Novas prescrições também devem ser recebidas para todas as alterações de formulação (por exemplo, alteração da formulação líquida para comprimido).

5.1.1 Regimes da Etapa 1
O regime da Etapa 1 deve ser iniciado o mais rápido possível após a inclusão e não deve ser adiado devido à coleta de amostras para exames de HIV ou da disponibilidade dos resultados dos exames de HIV. A primeira dose de cada ARV nos regimes da Etapa 1 deve ser administrada no prazo de 48 horas após o nascimento. Para os lactentes que estejam recebendo o Regime 2RV, o VRC01 também deve ser administrado no prazo de 48 horas após o nascimento; entretanto, se isso não for possível, o VRC01 poderá ser administrado até 72 horas após o nascimento.

O regime da Etapa 1 deve ser descontinuado (alterado para a profilaxia perinatal padrão) quando estiverem disponíveis resultados do exame para excluir a infecção por HIV adquirida in utero. Essa alteração poderá ocorrer na consulta da Semana 1 da Etapa 1, se os resultados do exame estiverem disponíveis nessa consulta; caso contrário, a alteração deverá ocorrer no máximo até a data da consulta da Semana 2 da Etapa 1. Para os lactentes com infecção por HIV adquirida in utero confirmada, o regime do estudo será continuado na Etapa 2.

5.1.1.1 **Regime 1L**: 2 NRTIs + NVP (recebidos na Etapa 1 no âmbito do protocolo versão 1.0)

*Nota:* os lactentes inscritos na Coorte 1/Etapa 1 no âmbito do protocolo versão 1.0 receberam esse regime na Etapa 1. Este regime está listado aqui para integralidade, mas não será apresentado na Etapa 1 no âmbito do protocolo versão 2.0.

2 NRTIs são escolhidos pelo investigador do centro e administrados de acordo com as diretrizes da OMS ou diretrizes padrão nacionais ou locais.

**MAIS NVP:**
- Para lactentes com idade gestacional < 37 semanas no nascimento: 4 mg/kg por dose por via oral duas vezes ao dia até a consulta da Semana 1 da Etapa 1, depois 6 mg/kg por dose por via oral duas vezes ao dia
- Para lactentes com idade gestacional ≥ 37 semanas no nascimento: 6 mg/kg por dose, por via oral duas vezes ao dia

**5.1.1.2 Regime 2R**: 2 NRTIs + NVP + RAL

*Nota:* todos os centros do estudo são potencialmente elegíveis para inscrever lactentes na Coorte 1/Etapa 1 que estejam recebendo este regime no âmbito do protocolo versão 2.0.

2 NRTIs são escolhidos pelo investigador do centro e administrados de acordo com as diretrizes da OMS ou diretrizes padrão nacionais ou locais.

**MAIS NVP:**
- Para lactentes com idade gestacional < 37 semanas no nascimento: 4 mg/kg por dose por via oral duas vezes ao dia até a consulta da Semana 1 da Etapa 1, depois 6 mg/kg por dose por via oral duas vezes ao dia
- Para lactentes com idade gestacional ≥ 37 semanas no nascimento: 6 mg/kg por dose, por via oral duas vezes ao dia

**MAIS RAL:**
- 1,5 mg/kg por via oral uma vez ao dia da consulta de entrada na Etapa 1 até a consulta da Semana 1 da Etapa 1
• 3 mg/kg por via oral duas vezes ao dia da consulta da Semana 1 da Etapa 1 até a consulta da Semana 2 da Etapa 1

5.1.1.3 **Regime 2RV:** 2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01

Nota: apenas os centros selecionados são elegíveis para inscrever lactentes na Coorte 1/Etapa 1 que estejam recebendo esse regime, com base em considerações regulatórias e farmacêuticas para o VRC01, bem como considerações operacionais para o estudo. Os centros serão atribuídos ao Regime 2R ou ao Regime 2RV, em um esforço para alcançar uma distribuição aproximadamente igual de lactentes que estejam recebendo cada regime. As atribuições do centro para cada regime podem ser alteradas ao longo do tempo, mas em nenhum momento um centro poderá inscrever lactentes que estejam recebendo o Regime 2R e o Regime 2RV simultaneamente.

2 NRTIs são escolhidos pelo investigador do centro e administrados de acordo com as diretrizes da OMS ou diretrizes padrão nacionais ou locais.

**MAIS NVP:**
• Para lactentes com idade gestacional < 37 semanas no nascimento: 4 mg/kg por dose por via oral duas vezes ao dia até a consulta da Semana 1 da Etapa 1, depois 6 mg/kg por dose por via oral duas vezes ao dia
• Para lactentes com idade gestacional ≥ 37 semanas no nascimento: 6 mg/kg por dose, por via oral duas vezes ao dia

**MAIS RAL:**
• 1,5 mg/kg por via oral uma vez ao dia da consulta de entrada na Etapa 1 até a consulta da Semana 1 da Etapa 1
• 3 mg/kg por via oral duas vezes ao dia da consulta da Semana 1 da Etapa 1 até a consulta da Semana 2 da Etapa 1

**MAIS VRC01:**
• 40 mg/kg por via subcutânea uma vez na consulta de entrada na Etapa 1

5.1.2 **Regimes da Etapa 2**

O regime da Etapa 2 deve ser iniciado na entrada da Etapa 2 e pode ser continuado até a Semana 192 da Etapa 2. O regime incluirá quatro ARVs até 12 semanas após dois níveis consecutivos de RNA do HIV < LOD, quando a NVP será descontinuada. Posteriormente, o regime incluirá três ARVs e será continuado até a entrada na Etapa 3 ou até que o lactente saia do estudo.

5.1.2.1 **Regime 1L:** 2 NRTIs + NVP + LPV/r (somente os lactentes inscritos no âmbito da versão 1.0)

Nota: todos os lactentes que estão recebendo este regime na Etapa 2 no âmbito do protocolo versão 2.0 foram previamente inscritos na Coorte 1 ou na Coorte 2 no âmbito do protocolo versão 1.0 e iniciaram este regime no protocolo versão 1.0. Para esses lactentes, o uso desse regime continuará no âmbito do protocolo versão 2.0. Esses lactentes não mudarão para o Regime 2R ou Regime 2RV no âmbito do protocolo versão 2.0.
2 NRTIs são escolhidos pelo investigador do centro e administrados de acordo com as diretrizes da OMS ou diretrizes padrão nacionais ou locais.

**MAIS NVP:**
- 6 mg/kg por dose por via oral duas vezes ao dia da entrada na Etapa 2 até a consulta da Semana 4 da Etapa 2
- 200 mg/m² por via oral duas vezes ao dia OU dosagem da faixa de peso da OMS começando na consulta da Semana 4 da Etapa 2

**MAIS LPV/r:**
- LPV a 300 mg/m² + RTV a 75 mg/m² por via oral duas vezes ao dia (como LPV/r) iniciado aos ≥ 14 dias de idade E ≥ 42 semanas de idade pós-menstrual

*Nota: a idade pós-menstrual é calculada adicionando-se a idade pós-natal à idade gestacional no nascimento conforme determinado usando os métodos descritos na Seções 4.2.2 ≥ 36 semanas de idade gestacional no nascimento (a avaliação da idade gestacional será baseada na melhor estimativa clínica determinada pela data da última menstruação, ultrassom pré-natal, altura uterina ou escore de Ballard) e 4.3.3.2.*

**5.1.2.2 Regime 2R: 2 NRTIs + NVP + RAL**

*Nota: todos os centros do estudo são potencialmente elegíveis para inscrever lactentes que estejam recebendo este regime no âmbito do protocolo versão 2.0. Este regime será fornecido na Etapa 2 para os lactentes inscritos na Coorte 1 e na Coorte 2 no âmbito do protocolo versão 2.0.*

2 NRTIs são escolhidos pelo investigador do centro e administrados de acordo com as diretrizes da OMS ou diretrizes padrão nacionais ou locais.

**MAIS NVP:**
- 6 mg/kg por dose por via oral duas vezes ao dia da entrada na Etapa 2 até a consulta da Semana 4 da Etapa 2
- 200 mg/m² por via oral duas vezes ao dia OU dosagem da faixa de peso da OMS começando na consulta da Semana 4 da Etapa 2

**MAIS RAL:**
- **Coorte 1:**
  - 3 mg/kg por via oral duas vezes ao dia da entrada na Etapa 2 até a consulta da Semana 2 da Etapa 2
  - 6 mg/kg por via oral duas vezes ao dia a partir da consulta da Semana 2 da Etapa 2
- **Lactentes da Coorte 2 com menos de 5 dias de idade na entrada da Etapa 2:**
  - 1,5 mg/kg por via oral uma vez ao dia até a consulta da Semana 1 da Etapa 2 (agendar a consulta da Semana 1 da Etapa 2 o mais próximo possível dos 7 dias de idade)
  - 3 mg/Kg por via oral duas vezes ao dia da Semana 1 da Etapa 2 até a consulta da Semana 4 da Etapa 2 (agendar a consulta da Semana 4 da Etapa 2 o mais próximo possível dos 28 dias de idade)
  - 6 mg/kg por via oral duas vezes ao dia a partir da consulta da Semana 4 da Etapa 2
• **Lactentes da Coorte 2 com 5-10 dias de idade na entrada da Etapa 2:**
  – 3 mg/Kg por via oral duas vezes ao dia da Semana 1 da Etapa 2 até a consulta da Semana 4 da Etapa 2 (agendar a consulta da Semana 4 da Etapa 2 o mais próximo possível dos 28 dias de idade)
  – 6 mg/kg por via oral duas vezes ao dia a partir da consulta da Semana 4 da Etapa 2

5.1.2.3 **Regime 2RV:** 2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01

*Nota: esse regime será fornecido na Etapa 2 para os lactentes inscritos na Coorte 1 e na Coorte 2 no âmbito do protocolo versão 2 em centros selecionados (este regime não será fornecido aos lactentes na Coorte 2). Apenas os centros selecionados são elegíveis para inscrever lactentes que estejam recebendo este regime, com base em considerações regulatórias e farmacêuticas para o VRC01, bem como considerações operacionais para o estudo. Os centros serão atribuídos ao Regime 2R ou ao Regime 2RV, em um esforço para alcançar uma distribuição aproximadamente igual de lactentes que estejam recebendo cada regime. As atribuições do centro para cada regime podem ser alteradas ao longo do tempo, mas em nenhum momento um centro poderá inscrever lactentes que estejam recebendo o Regime 2R e o Regime 2RV simultaneamente.*

2 NRTIs são escolhidos pelo investigador do centro e administrados de acordo com as diretrizes da OMS ou diretrizes padrão nacionais ou locais.

**MAIS NVP:**
- 6 mg/kg por dose por via oral duas vezes ao dia da entrada na Etapa 2 até a consulta da Semana 4 da Etapa 2
- 200 mg/m² por via oral duas vezes ao dia OU dosagem da faixa de peso da OMS começando na consulta da Semana 4 da Etapa 2

**MAIS RAL:**
- 3 mg/kg por via oral duas vezes ao dia da entrada na Etapa 2 até a consulta da Semana 2 da Etapa 2
- 6 mg/kg por via oral duas vezes ao dia a partir da consulta da Semana 2 da Etapa 2

**MAIS VRC01:**
- 40 mg/kg por via subcutânea na entrada na Etapa 2, Semana 4 da Etapa 2 e Semana 8 da Etapa 2

*Nota: antes da entrada na Etapa 2, os lactentes da Coorte 1 que receberam o Regime 2RV deveriam ter recebido uma primeira dose de VRC01 (40 mg/kg) na Entrada na Etapa 1.*

5.1.3 **Etapa 3**

Nenhum tratamento do estudo será fornecido nesta etapa.

5.1.4 **Regimes da Etapa 4**
As crianças que entrarem na Etapa 4 reiniciarão o mesmo regime de TAR que receberam na Etapa 2 antes da interrupção da TAR após a entrada na Etapa 3.

5.1.5 Administração

Nota: o conteúdo desta seção é limitado ao os agentes do estudo fornecidos pelo estudo, ou seja, RAL e VRC01. Tabelas de dosagens baseadas no peso corporal são fornecidas para ambos os produtos no MOP específico do estudo. Para RAL, a dosagem exibida nas tabelas baseadas no peso corporal é baseada em aproximadamente 1,5 mg/kg/dose, 3 mg/kg/dose e 6 mg/kg/dose; essas doses aproximadas podem ser usadas no lugar da dose exata calculada.

5.1.5.1 RAL

As doses de RAL devem ser administradas por via oral, com ou sem alimentos, uma vez ao dia (entrada na Etapa 1 até a Semana 1 da Etapa 1) ou duas vezes ao dia (Semana 1 da Etapa 1 até a Semana 2 da Etapa 1 e durante a Etapa 2). As instruções ao cuidador para a preparação e a administração dos grânulos de RAL para suspensão oral e comprimidos mastigáveis/dispersíveis de RAL são apresentadas no MOP específico do estudo. A competência do cuidador para preparar e administrar adequadamente as doses aos lactentes e crianças deve ser confirmada e documentada pela equipe do centro antes da administração da primeira dose de cada formulação.

5.1.5.2 VRC01

Preparações anestésicas tópicas (por exemplo, EMLA) não devem ser aplicadas antes da administração do VRC01.

O VRC01 será administrado por via subcutânea por meio de uma infusão lenta na coxa, utilizando um conjunto de agulha de segurança subcutânea RMS High-Flo com uma agulha de 26G. Espera-se que os volumes de dose variem de 0,8 a 3,2 ml, correspondendo aos pesos corporais dos lactentes variando de 2 a 8 kg. Consulte o MOP específico do estudo para visualizar tabelas de dosagens baseadas no peso corporal e instruções detalhadas sobre o uso de conjuntos de agulhas RMS. Espera-se que todos os volumes de dose sejam administrados como uma infusão única por aproximadamente 5-10 minutos; podem ser necessários até 15 minutos para os maiores volumes de dose. No entanto, se for apropriado para o tamanho do lactente, uma dose dividida pode ser infundida em dois locais.

Ao administrar VRC01, deve-se evitar a coxa na qual imunizações concomitantes podem ter sido administradas nas duas semanas precedentes, se possível, assim como qualquer local onde a pele ou o tecido esteja irritado. A localização de cada local de injeção (coxa esquerda ou direita) deve ser documentada.

Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade imediata durante a administração, a administração deverá ser interrompida de acordo com as instruções fornecidas no MOP específico do estudo.

5.2 Formulações do produto do estudo

5.2.1 Grânulos orais de RAL
Os grânulos de RAL para suspensão oral podem ser ingeridos por lactentes e crianças com até 20 kg de peso corporal. Aos 3 kg e às quatro semanas de idade, é permitido mudar para a formulação de comprimidos mastigáveis/dispersíveis.

Os grânulos orais de RAL são destinados somente à suspensão em água. Após a reconstituição, a concentração final é de 10 mg/ml.

Os grânulos de RAL para suspensão oral serão fornecidos em sachês de alumínio contendo 100 mg cada. Guarde os sachês de forma segura em um local seco a 20-25 °C (68-77 °F); excursões permitidas a 15-30 °C (59-86 °F). Consulte a temperatura ambiente controlada da USP. Não refrigere ou congele. Os sachês devem permanecer selados até serem usados.

Os grânulos orais para formulação de suspensão têm sabor de banana e contêm: raltegravir, hidroxipropilcelulose, etilcelulose, mistura de revestimento de filme Opadry I, sacarose, glicirrizinato monoamônico, aroma natural de banana, crospidona, manitol, Avicel CL-611 e estearato de magnésio.

5.2.2 Comprimidos mastigáveis/dispersíveis de RAL

Os grânulos orais de RAL podem ser ingeridos por lactentes com até 20 kg de peso corporal. Quando uma criança pesa 3 kg e tem quatro semanas de idade, a formulação de comprimido mastigável/dispersível pode ser administrada. Com 20 kg de peso corporal, as crianças devem trocar para a formulação em comprimidos.

Os comprimidos mastigáveis/dispersíveis podem ser mastigados, engolidos inteiros ou dispersos. Para dispersão, os comprimidos devem ser esmagados e dispersos em água, suco, leite materno ou fórmula, usando os seguintes procedimentos: Dissolva o número de comprimidos mastigáveis/dispersíveis de RAL necessários para o peso corporal do lactente. Até três comprimidos de 25 mg (um total de 75 mg) podem ser dissolvidos em aproximadamente 5 ml de água, suco, leite materno ou fórmula; 100 mg comprimidos devem ser dissolvidos em 10 ml de água, suco, leite materno ou fórmula. Após molhar o comprimido no líquido onde ele será disperso (após ~ 2 minutos), esmague-o com uma colher e mexa até estar totalmente disperso no líquido. A quantidade total de líquido deve ser administrada por via oral (por exemplo, diretamente do recipiente ou com uma colher ou seringa) no prazo de 30 minutos após a dissolução.

Os comprimidos mastigáveis/dispersíveis de RAL serão fornecidos como comprimidos de 100 mg na cor laranja pálida, em formato oval, com sabor de banana e laranja e gravados em ambos os lados e como comprimidos de 25 mg na cor amarela pálida, em formato redondo, com sabor de banana e laranja. Guarde os comprimidos na embalagem original com o frasco bem fechado. Mantenha o dessecante no frasco para proteger os comprimidos da umidade. Armazene a 20-25 °C (68-77 °F); excursões permitidas a 15-30 °C (59-86 °F). Consulte a temperatura ambiente controlada da USP. Os comprimidos mastigáveis/dispersíveis de RAL contêm fenilalanina, um componente do aspartame. Cada comprimido de 25 mg contém aproximadamente 0,05 mg de fenilalanina. Cada comprimido de 100 mg contém aproximadamente 0,10 mg de fenilalanina. A fenilalanina pode ser prejudicial a pacientes com fenilcetonúria.

Cada comprimido de 100 mg contém 108,6 mg de raltegravir (como sal de potássio), equivalentes a 100 mg de fenol livre de raltegravir e os seguintes ingredientes inativos: hidróxido de amônio, crospidona, etilcelulose 20 cp, frutose, hidroxipropilcelulose, hipromelose 2910/6cp, estearato.
de magnésio, manitol, triglicerídios de cadeia média, glicirrinato monoamônico, aromas naturais e artificiais (laranja, banana e mascarante que contêm aspartame), ácido oleico, PEG 400, óxido de ferro vermelho, sacarina sódica, citrato de sódio dihidratado, estearil fumarato de sódio, sorbitol, sacralose e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de 25 mg contém 27,16 mg de raltegravir (como sal de potássio), equivalentes a 25 mg de fenol livre de raltegravir e os seguintes ingredientes inativos: hidróxido de amônio, crospovidona, etilcelulose 20 cP, frutose, hidroxipropilcelulose, hipromelose 2910/6 cP, estearato de magnésio, manitol, triglicerídios de cadeia média, glicirrinato monoamônico, aromas naturais e artificiais (laranja, banana e mascarante que contêm aspartame), ácido oleico, PEG 400, sacarina sódica, citrato de sódio dihidratado, estearil fumarato de sódio, sorbitol, sucralose e óxido de ferro amarelo.

5.2.3 VRC01

VRC01 será fornecido em ampolas de vidro de 3 ml. As ampolas são preenchidas até 2,25 ± 0,1 ml a uma concentração de 100 (± 10) mg/ml. As ampolas contêm um líquido transparente, incolor a amarelo, essencialmente isento de partículas visíveis; algumas partículas opacas ou translúcidas podem estar presentes. O tampão da formulação é composto por citrato de sódio 25 mM, cloreto de sódio 50 mM e cloridrato de L-arginina 150 mM a pH 5,8. As ampolas destinam-se apenas ao uso único e, portanto, não contêm conservantes.

O rótulo do produto VRC01 informa o armazenamento de longo prazo entre -35 °C e -15 °C (-31 °F a 5 °F). Nos centros de pesquisa clínica, o armazenamento em um congelador qualificado com temperatura controlada e continuamente monitorado com variações de temperatura de -45 °C a -10 °C (-49 °F a 14 °F) é aceitável.

Após o descongelamento, as ampolas de VRC01 podem ser armazenadas por até 24 horas a temperatura ambiente controlada (máxima de 27 °C) e/ou por até 4 semanas a 2 °C a 8 °C. Se armazenadas entre 2 °C e 8 °C, as ampolas devem ser equilibradas até a temperatura ambiente controlada (máxima de 27 °C) por um mínimo de 30 minutos e podem ser mantidas a temperatura ambiente por até 8 horas antes da preparação do produto. O produto não pode ser armazenado sob luz solar direta.

Para a administração subcutânea, o volume necessário de VRC01 será carregado em uma seringa estéril de 5 ou 10 ml. A preparação deve ser realizada utilizando técnica asséptica em um gabinete de biossegurança de fluxo laminar. As seringas preparadas contendo VRC01 podem ser armazenadas de 2 °C a 8 °C por até 24 horas ou a temperatura ambiente controlada (máxima de 30 °C) por até 4 horas (a menos que políticas institucionais especifiquem prazos mais curtos; neste caso, as políticas institucionais deve ser seguidas). O produto não pode ser armazenado sob luz solar direta.

Consulte o MOP específico do estudo para obter mais informações sobre o armazenamento, descongelamento, preparação e estabilidade do produto.

5.3 Fornecimento do produto, aquisição/distribuição e prestação de contas

5.3.1 Fornecimento do produto do estudo/aquisição/distribuição
Os produtos RAL e VRC01 serão fornecidos em todo o estudo:

- Os grânulos de RAL para suspensão oral e comprimidos mastigáveis/dispersíveis de RAL serão fornecidos pela Merck Research Laboratories.
- O VRC01 será fornecido pelo Vaccine Research Center (Centro de Pesquisas sobre Vacinas).

Os grânulos orais de RAL (com seringas e recipientes com tampa), os comprimidos mastigáveis/dispersíveis de RAL e o VRC01 serão disponibilizados aos centros do estudo através do Clinical Research Products Management Center (CRPMC) de NIAID. Conjuntos de agulhas de segurança subcutâneas RMS High-Flo e agulhas 26G nos comprimentos de 4 mm e 6 mm serão adquiridos centralmente e disponibilizados aos centros através do CRPMC. Após a conclusão bem-sucedida dos procedimentos de registro de protocolo, os produtos listados acima poderão ser obtidos pelo farmacêutico do centro seguindo as instruções fornecidas nas Diretrizes e instruções de farmácia para as redes de estudos clínicos de DAIDS.

NRTI, NVP, LPV/r e quaisquer outros ARVs não listados acima NÃO serão fornecidos neste estudo. Esses ARVs devem ser fornecidos por prescrição e a partir de fontes locais fora do estudo. Qualquer ARV fornecido por fontes diferentes da fonte do estudo deve obedecer à política de DAIDS sobre o uso de medicamentos não comercializados nos EUA, que está disponível em:

https://www.niaid.nih.gov/research/daids-clinical-research-pharmacy-and-study-products-management

Dispensadores orais e batoques adaptadores (push-in-bottle adapters, PIBAs) em tamanhos limitados estão disponíveis no CRPMC para uso com ARVs não fornecidos pelo estudo (dispensadores orais de 3 ml e 5 ml; PIBAs de 22 mm e 33 mm).

5.3.2 Prestação de contas referente ao produto do estudo

Os farmacêuticos do centro devem manter registros completos de todos os suprimentos de produtos do estudo e conjuntos de agulhas recebidos do CRPMC. O número de lote do produto associado a cada dose de VRC01 administrada será registrado nos registros de participantes do estudo e nos CRFs.

As ampolas de VRC01 parcialmente utilizadas não podem ser administradas a outros participantes do estudo ou usadas em estudos experimentais in vitro. Qualquer porção não utilizada de ampolas inseridas, quaisquer seringas usadas e quaisquer seringas preenchidas não utilizadas devem ser descartadas em um recipiente de risco biológico e incineradas ou autoclavadas de acordo com a política do centro local aprovada.

Nos centros nos EUA, todo RAL e VRC01 não utilizados devem ser devolvidos ao CRPMC de NIAID (ou conforme indicado pelo patrocinador) após o estudo ter sido concluído ou terminado. Os procedimentos a seguir são apresentados nas Diretrizes e instruções de farmácia para as redes de estudos clínicos de DAIDS.

Nos centros fora dos EUA, o farmacêutico do centro deve seguir as instruções das Diretrizes e instruções de farmácia para redes de estudos clínicos de DAIDS para a destruição de RAL e VRC01 não utilizados.
6.0 GESTÃO DE PARTICIPANTES

Consulte a Seção 7.3 para obter orientação sobre classificação de toxicidade. Os investigadores do centro irão gerir as toxicidades com base no grau de gravidade e, em alguns casos, a relação com o regime do estudo, de acordo com as diretrizes de gestão descritas abaixo e nas Seções 6.1 e 6.2. Essas diretrizes foram desenvolvidas com dois objetivos: (1) maximizar a segurança dos participantes e (2) minimizar as interrupções desnecessárias na TAR que poderiam minar o objetivo principal do estudo — para tratar ao máximo a infecção por HIV.

Neste estudo, os agentes do estudo são administrados de três modos que estão fora das diretrizes atuais:

- A NVP é fornecida a lactentes com menos de 14 dias de idade usando uma dose em investigação.

- O VRC01, um agente em investigação, é fornecido no prazo de 72 horas após o nascimento e nas primeiras 12 semanas de idade.

- A terapia combinada com quatro ARVs é fornecida até 12 semanas após a confirmação do RNA do HIV < LOD.

As diretrizes de gestão de toxicidade específica do estudo considera os pontos acima listados na medida em que abordam os possíveis eventos adversos avaliados como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionados com um ou mais ARVs ou ao VRC01, e só se aplicam se os lactentes estão recebendo ARVs em doses em investigação especificadas no protocolo, ou seja, durante a consulta da Semana 36 da Etapa 2. Quaisquer eventos adversos que ocorram após a consulta da Semana 36 da Etapa 2 ou que forem avaliados como provavelmente não ou não relacionados a um ou mais ARVs ou VRC01 devem ser geridos pelos investigadores do centro de acordo com as normas vigentes de atendimento para clínica pediátrica e gestão de ARV. Da mesma forma, as toxicidades avaliadas como relacionadas com medicamentos concomitantes (que não sejam ARVs ou VRC01) devem ser geridos pelos investigadores do centro de acordo com as normas locais de atendimento.

A consulta sobre todos os aspectos da gestão clínica está disponível no CMC a qualquer momento (impaact.p1115cmc@fstrf.org). A consulta ao CMC é necessária para toxicidades selecionadas, conforme especificado nas Seções 6.1 e 6.2. Para os lactentes que estejam recebendo VRC01, o CMC deve ser informado o mais breve possível e no prazo de dois dias úteis sobre:

- Doença sérica de Grau 1 ou superior
- Urticária ou outra reação de hipersensibilidade de Grau 1 ou superior
- Eventos adversos de Grau 3 ou superior avaliados como possível, provável ou definitivamente relacionados ao VRC01.

Para todos os lactentes, o CMC também deve ser consultado o mais rapidamente possível e no prazo de dois dias úteis em qualquer decisão de suspender ou descontinuar de forma permanente qualquer ARV em qualquer momento durante o acompanhamento, já que o recebimento contínuo de terapia ARV supressiva é considerado essencial para o objetivo principal do estudo.
Visto que os medicamentos anti-tuberculose, como a rifampicina, isoniazida e pirazinamida, podem causar toxicidade hepática, cutânea e hematológica, os investigadores do centro também deve consultar o CMC sobre gestão de toxicidades que ocorrem entre os lactentes tratados ao mesmo tempo com HIV e tuberculose. Outras orientações operacionais para consultoria no CMC são apresentadas no MOP específico do estudo.

A avaliação de relação de um evento adverso a um agente do estudo para fins de gestão clínica e registro em CRFs é feita pelo investigador do centro com base nas seguintes diretrizes:

- **Definitivamente relacionado:** o evento adverso e a administração do agente do estudo estão relacionados com o tempo, e pode-se demonstrar uma associação direta.

- **Provavelmente relacionado:** o evento adverso e a administração do agente do estudo estão razoavelmente relacionados com o tempo, e o evento adverso é mais provavelmente explicado pelo agente do estudo do que outras causas.

- **Possivelmente relacionado:** o evento adverso e a administração do agente do estudo estão razoavelmente relacionados com o tempo, e o evento adverso pode ser bem explicado por outras causas além do agente do estudo.

- **Provavelmente não relacionado:** pode existir uma relação entre o agente do estudo e o evento adverso (isto é, a possibilidade não pode ser excluída), mas o efeito adverso é explicado mais provavelmente por outras causas do que pelo agente do estudo.

- **Não relacionado:** o evento adverso é claramente explicado por outra causa não relacionada com a medicação.

*Nota: a classificação acima se aplica para documentação de evento adverso (documentação-fonte e preenchimento de CRF) e de gestão, mas não se aplica a relatórios de evento adverso urgentes (EAE). Os EAEs serão comunicados de acordo com o Manual DAIDS EAE, como relacionados ou não relacionados. Consulte a Seção 7.0 para mais informações sobre os relatórios de EAE.*

A fim de minimizar as interrupções de ARV, um único ARV suspeito pode ser suspenso por até três dias, continuando o restante do regime com ARV; o CMC deve ser contactado logo que possível e no prazo de dois dias úteis para ajudar nas decisões sobre a suspensão de todo o regime com ARV ou a descontinuação permanente ou substituição de ARVs individuais. Quando qualquer ARV ou VRC01 for suspenso para gestão de toxicidade, as avaliações clínicas e laboratoriais relevantes devem ser repetidas segundo a diretriz específica de grau ou toxicidade fornecida abaixo até que a toxicidade seja resolvida ou estabilizada.

Também é importante considerar as muitas outras possíveis causas de anormalidades clínicas durante a avaliação. A síndrome inflamatória da reconstituição imune (IRIS), embora ainda não descrita em recém-nascidos, pode ser confundida com toxicidade. Portanto, as possíveis causas, como citomegalovírus, sífilis, hepatite B e tuberculose, devem ser investigadas, se clinicamente indicado. Erupções neonatais, como eritema tóxico, podem ser confundidas com erupções cutâneas relacionadas ao medicamento.
6.1 Diretrizes de gestão de toxicidade geral

As seguintes diretrizes gerais (por grau) aplicam-se à gestão de ARVs e VRC01 em resposta a toxicidades — diferentes das listadas na Seção 6.2 — que ocorrem na consulta da Semana 36 da Etapa 2 e são avaliadas como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionadas a um ARV ou VRC01. A gestão das toxicidades listadas na Seção 6.2 deve ser orientada por esta seção. Todas as outras gestões devem ser feitas pelos investigadores do centro de acordo com as normas vigentes de atendimento para clínica pediátrica e gestão de ARV.

**Toxicidade de Grau 1:**
- Continuar todos os ARVs/VRC01.

**Toxicidade de Grau 2:**
- Continuar todos os ARVs/VRC01.

**Toxicidade de Grau 3:**
- Após o reconhecimento inicial de uma toxicidade clínica ou laboratorial de Grau 3:
  - O investigador do centro deve repetir o exame de laboratório para confirmar o valor de Grau 3, o mais rapidamente possível e, geralmente, no prazo de dois dias úteis depois de notificar o centro.
  - Explicações para a toxicidade diferentes de ARVs/VRC01 devem ser consideradas.
  - Se a toxicidade inicial de Grau 3 for avaliada como possível, provavelmente não ou não relacionada a um ARV ou VRC01, todo o regime com ARV e VRC01 deverá ser continuado.
  - Se a toxicidade inicial de Grau 3 for avaliada como provável ou definitivamente relacionada a um ARV ou VRC01, o agente suspeito deverá ser suspenso enquanto se aguarda a confirmação (outros agentes devem ser continuados). O CMC deve ser contactado no prazo de dois dias úteis.
- Se o resultado do exame de repetição for de Grau 1 ou 2, as diretrizes de gestão relevantes (Grau 1 ou 2) deverão ser seguidas.
- Se o resultado do exame de repetição confirmar a toxicidade de Grau 3:
  - Explicações para a toxicidade diferentes de ARVs/VRC01 devem ser consideradas.
  - Se a toxicidade confirmada de Grau 3 for avaliada como possível, provavelmente não ou não relacionada a um ARV ou VRC01, todos os agentes devem ser retomados/continuados.
  - Se a toxicidade confirmada de Grau 3 for avaliada como provável ou definitivamente relacionada a um ARV ou VRC01, o agente suspeito deverá ser suspenso enquanto se aguarda a confirmação (outros agentes devem ser continuados). O CMC deve ser consultado no prazo de dois dias úteis. Se o investigador do centro achar que a continuação de todos os agentes é de interesse do participante, o CMC deverá ser informado.
- Após qualquer toxicidade confirmada de Grau 3, o lactente deve ser reavaliado semanalmente até a melhoria para ≤ Grau 2.
- Se um ou mais agentes foram suspensos devido a uma toxicidade de Grau 3 confirmada, esses agentes poderão ser reiniciados quando a toxicidade melhorar para o ≤ Grau 2. Após o
reinício, se ocorrer toxicidade de Grau 3 novamente (e for confirmada), o agente suspeito deverá ser permanentemente descontinuado. Se um ou mais agentes não estiverem claramente envolvidos, o CMC deverá ser consultado antes da descontinuação permanente.

- Os lactentes que apresentarem toxicidades de Grau 3 exigindo a descontinuação permanente de um ARV ou VRC01 deverão ser reavaliados pelo menos semanalmente até a melhoria ao ≤ Grau 2 ou até estarem estabilizados e não precisarem mais de monitoramento frequente, conforme determinado pelo investigador do centro.

**Toxicidade de Grau 4:**

- Após o reconhecimento inicial de uma toxicidade clínica ou laboratorial de Grau 4:
  - O investigador do centro deve repetir o exame para confirmar o valor de Grau 4 em dois dias úteis após notificar o centro. Se o exame não puder ser repetido no prazo de dois dias úteis, ele deverá ser repetido assim que possível.
  - Explicações para a toxicidade diferentes de ARVs/VRC01 devem ser consideradas.
  - Se a toxicidade inicial de Grau 4 for avaliada como provavelmente não ou não relacionada a um ARV ou VRC01, todo o regime com ARV e VRC01 deverá ser continuado.
  - Se a toxicidade inicial de Grau 4 for avaliada como possível, provável ou definitivamente relacionada a um ARV ou VRC01, o agente suspeito deverá ser suspenso enquanto se aguarda a confirmação (outros agentes devem ser continuados). O CMC deve ser contactado no prazo de dois dias úteis.

- Se o resultado do exame de repetição for de Grau 1, 2 ou 3, as diretrizes de gestão relevantes (Grau 1, 2 ou 3) devem ser seguidas.

- Se o resultado do exame de repetição confirmar a toxicidade de Grau 4:
  - Explicações para a toxicidade diferentes de ARVs/VRC01 devem ser consideradas.
  - Se a toxicidade confirmada de Grau 4 for avaliada como provavelmente não ou não relacionada a um ARV ou VRC01, todos os agentes devem ser retomados/continuados.
  - Se a toxicidade confirmada como Grau 4 for avaliada como possível, provável ou definitivamente relacionada a um ARV ou VRC01, o agente suspeito deverá continuar suspenso E o CMC deverá ser consultado no prazo de dois dias úteis sobre a gestão de todos os agentes. De outro modo, o investigador do centro poderá retomar o ARV anteriormente suspenso caso tenha evidências novas e convincentes de que a toxicidade provavelmente não está relacionada ou não está relacionada ao agente. Neste caso, a consulta com o CMC é exigida no prazo de dois dias úteis.

- Após qualquer toxicidade confirmada de Grau 4, o lactente deve ser reavaliado semanalmente até a melhoria para ≤ Grau 2.

- Na medida em que uma toxicidade de Grau 4 avaliada como possível, provável ou definitivamente relacionada a um ARV ou VRC01 melhora para ≤ Grau 2, o tratamento ARV com quatro medicamentos e o VRC01 podem ser retomados. Nestes casos, os ARVs alternativos devem substituir os ARVs suspeitos, se possível. De outro modo, se a toxicidade de Grau 4 for posteriormente avaliada como provavelmente não ou não relacionada a um ARV ou VRC01, o regime original pode ser retomado a critério do investigador local, com aprovação prévia do CMC.
• Os lactentes que apresentarem toxicidades de Grau 4 exigindo a descontinuação permanente de um ARV ou VRC01 deverão ser reavaliados pelo menos semanalmente até a melhora ao ≤ Grau 2 ou até estarem estabilizados e não precisarem mais de monitoramento frequente, conforme determinado pelo investigador do centro.

6.2 Diretrizes especiais de gestão da toxicidade

O texto e as tabelas nesta seção foram desenvolvidos para tratar as toxicidades selecionadas que são mais comuns e às quais NVP, RAL e/ou VRC01 estão associados. Estas diretrizes aplicam-se à gestão das toxicidades selecionadas na consulta da Semana 36 da Etapa 2. Como observado em cada seção, as recomendações geralmente se aplicam a toxicidades avaliadas como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionadas a um ARV ou VRC01. Todas as outras gestões devem ser feitas pelos investigadores do centro de acordo com as normas vigentes de atendimento para clínica pediátrica e gestão de ARV.

Certas toxicidades têm maior probabilidade de estarem relacionadas aos ARVs do que ao VRC01; para elas, o texto e as tabelas desta seção têm como foco a gestão de ARVs. No entanto, se alguma toxicidade for avaliada como provavelmente não ou não relacionada a um ou mais ARVs, o VRC01 deverá ser considerado uma possível causa; consulte o CMC sobre qualquer dúvida.

6.2.1 Anemia e neutropenia

A toxicidade hematológica é comum entre as crianças com HIV e que recebem ARVs, especialmente durante os primeiros meses de vida. A interpretação de valores anormais e gestão de ARVs é desafiadora no contexto de estudos clínicos internacionais, porque há diferenças étnicas e geográficas distintas nos intervalos normais de parâmetros hematológicos (64-66).

Portanto, um valor normal em alguns cenários poderia ser classificado como tóxico pela Tabela de divisão da AIDS de classificação da gravidade de eventos adversos em adultos e crianças (Tabela de classificação de EAs da DAIDS) e potencialmente levar à mudanças inapropriadas de medicação. Neste contexto, como os valores laboratoriais serão classificados de acordo com a Tabela de classificação de EAs da DAIDS, para assegurar a uniformidade entre os centros, as decisões para modificar os regimes com ARV serão adiadas para a avaliação do investigador do centro se as alterações hematológicas estiverem anormais e forem avaliadas como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionadas ao uso de ARVs.

As diretrizes para anemia e neutropenia são as seguintes:

| ANEMIA e NEUTROPENIA possível, provável ou definitivamente relacionada a um ARV |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| **DOENÇA E GRAVIDADE**               | **GESTÃO DE ARV**             | **ACOMPANHAMENTO**          |
| Grau 1 ou 2                          | Manter todos os ARVs          | Nenhum                     |
**Grau 3**
possivelmente relacionado

<table>
<thead>
<tr>
<th>Manter todos os ARVs</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Repetir o exame para confirmar no prazo de 3 dias úteis. Continuar ARV suspeito enquanto aguarda o resultado.</td>
</tr>
<tr>
<td>Se a avaliação de repetição for ≤ Grau 2, gerir de acordo com o Grau 1 ou 2.</td>
</tr>
<tr>
<td>Se a avaliação de repetição for de Grau 3, repetir o exame novamente dentro de 7 dias. Considerar a substituição de outros medicamentos (TS, ZDV, como abaixo) que podem contribuir para a toxicidade.</td>
</tr>
<tr>
<td>Se o Grau 3 persistir, consultar o CMC sobre a gestão do ARV e a frequência das avaliações repetidas.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Grau 3,** provavelmente ou definitivamente relacionado
OU
**Grau 4**
possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionado

<table>
<thead>
<tr>
<th>Suspender ARV suspeito</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Repetir o exame no prazo de 3 dias úteis para confirmar.</td>
</tr>
<tr>
<td>Se a avaliação de repetição for ≤ Grau 2, gerir de acordo com o Grau 1 ou 2.</td>
</tr>
<tr>
<td>Se a avaliação de repetição for de Grau 3 ou 4, suspender o ARV suspeito e consultar o CMC no prazo de 2 dias úteis sobre as mudanças de ARV.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ZDV, trimetoprima/sulfametoxazol (TS) e NVP estão associados com anemia e/ou neutropenia. Pode ser difícil determinar qual é a causa mais provável da toxicidade. Geralmente, a ZDV é considerada mais provável do que a NVP para causar anemia, e o TS mais provável do que a NVP para causar neutropenia. A decisão final sobre interromper ou substituir um medicamento cabe ao investigador do centro, mas o CMC deve ser consultado sobre qualquer mudança de ARV. Alterações agudas na gestão de ARV que o investigador considere fundamental para o atendimento ao participante não precisam esperar pela aprovação do CMC. Se o TS for administrado para a profilaxia de pneumonia por Pneumocystis carinii (PCP), e o investigador do centro considerar o TS como uma possível ou provável causa de toxicidade hematológica de ≥ Grau 3, um regime de profilaxia para PCP alternativo poderá ser substituído enquanto mantém-se a TAR (a critério do investigador) e o(s) valor(es) laboratorial(is) anormal(is) é(são) acompanhado(s) semanalmente. Se a toxicidade ≥ Grau 3 persistir por ≥ 21 dias, apesar da interrupção do TS, o ZDV deve ser descontinuado e substituído por outro ARV. Se a toxicidade regredir para ≤ Grau 2 dentro de 21 dias, retomar/mantêr os ARVs e manter o monitoramento rotineiro.

### 6.2.2 Erupção cutânea

Dos ARVs incluídos nestes regimes do estudo, a NVP é a mais provável de estar associada com erupção cutânea, tanto isoladamente como parte de uma reação de hipersensibilidade sistêmica. A tabela de Toxicidade Complementar para Classificação de Gravidade de Eventos Adversos Cutâneos/Exantema/Dermatite no ANEXO III deve ser utilizada para a classificação de toxicidades de erupção.

Consulte as Seções 6.2.6 e 6.2.7 para a gestão das reações no local de injeção e urticária ou outras reações de hipersensibilidade que podem estar associadas à administração de VRC01.
### ERUPÇÃO CUTÂNEA

possível, provável ou definitivamente relacionada a um ARV

(consulte ANEXO III para a classificação de gravidade)

<table>
<thead>
<tr>
<th>DOENÇA E GRAVIDADE</th>
<th>GESTÃO DE ARV</th>
<th>ACOMPANHAMENTO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Grau 1 ou 2A</td>
<td>Manter todos os ARVs</td>
<td>Acompanhar cuidadosamente a erupção</td>
</tr>
<tr>
<td>Grau 2B</td>
<td>Se estiver tomando NVP: suspender a NVP, se considerado possível, provável ou definitivamente relacionada, e manter outros ARVs.</td>
<td>Examinar a ALT durante 3 dias úteis e avaliar os sintomas de hepatite clínica e reação de hipersensibilidade. Suspender a NVP enquanto se aguarda o resultado; manter outros ARVs. Se quaisquer sintomas clínicos de hepatite ou elevação da ALT ou reação de hipersensibilidade, descontinuar permanentemente a NVP e consultar o CMC sobre o regime do estudo. Se a erupção cutânea não for generalizada, ou se existir uma explicação definitiva para o exantema (por exemplo, varicela), a NVP poderá ser mantida sem avaliação adicional necessária. Se não estiver ingerindo NVP: manter todos os ARVs. A erupção cutânea pode ser tratada sintomaticamente, mas deve ser acompanhada cuidadosamente pelo investigador do centro.</td>
</tr>
<tr>
<td>Grau 3</td>
<td>Suspender o ARV suspeito se possível, provável ou definitivamente relacionado. Se estiver ingerindo NVP, descontinuar imediatamente e consultar o CMC sobre recomendações.</td>
<td>Se não houver uma explicação definitiva para a erupção (por exemplo, varicela), examinar ALT e, se elevada, gerenciar de acordo com a tabela de Toxicidade Hepática na Seção 6.2.3.</td>
</tr>
<tr>
<td>Grau 4</td>
<td>Se estiver ingerindo NVP, descontinuar imediatamente e consultar o CMC sobre recomendações. Se não estiver ingerindo NVP, suspender o ARV suspeito se possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionado.</td>
<td>Testar ALT e consultar o CMC sobre a gestão de ARV.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

### 6.2.3 Toxicidade hepática

- **ELEVAÇÕES em AST ou ALT**

possível, provável ou definitivamente relacionadas a um ARV
## ELEVAÇÕES em AST ou ALT

**possível, provável ou definitivamente relacionadas a um ARV**

<table>
<thead>
<tr>
<th>DOENÇA E GRAVIDADE</th>
<th>GESTÃO DE ARV</th>
<th>ACOMPANHAMENTO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Grau 1 ou 2</td>
<td>Manter todos os ARVs durante a avaliação (incluindo NVP).</td>
<td>Repetir o exame o mais cedo possível e dentro de 14 dias.</td>
</tr>
<tr>
<td>Assintomático</td>
<td></td>
<td>Se a avaliação de repetição for de Grau 2, manter os ARVs e continuar a acompanhar a cada 14 dias até que seja resolvido.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Se o lactente se tornar sintomático, seguir a orientação para hepatite sintomática.</td>
</tr>
<tr>
<td>Grau 3</td>
<td>Manter todos os ARVs (incluindo os ARVs suspeitos) durante a avaliação</td>
<td>Repetir o exame no prazo de 3 dias úteis e avaliar possíveis causas alternativas.</td>
</tr>
<tr>
<td>Assintomático</td>
<td></td>
<td>Se a avaliação de repetição for ≤ Grau 2, gerir de acordo com o Grau 1 ou 2.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Se a avaliação de repetição for de Grau 3 e atribuída a outra causa (por exemplo, doença concomitante ou medicação [provavelmente não ou não relacionada aos ARVs]), todos os ARVs poderão ser mantidos a critério do investigador do centro. Tratar a doença subjacente ou remover o provável agente causador.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Se a avaliação repetida for de Grau 3 e for avaliada como possível, provável ou definitivamente relacionada a um ou mais ARVs, suspenda o ARV suspeito. Repetir os exames semanalmente. Como o grau de toxicidade é ≤ Grau 2, se o investigador do centro desejar retomar o ARV suspeito, será necessária a consulta prévia do CMC.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Se um ARV suspeito for retomado após uma suspensão, exames de repetição deverão ser realizados uma semana após a retomada. Se o resultado do exame for de Grau 3 ou 4, consultar o CMC.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Se o lactente se tornar sintomático, seguir a orientação para hepatite sintomática.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### ELEVAÇÕES em AST ou ALT

 possível, provável ou definitivamente relacionadas a um ARV

<table>
<thead>
<tr>
<th>DOENÇA E GRAVIDADE</th>
<th>GESTÃO DE ARV</th>
<th>ACOMPANHAMENTO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Grau 4 Assintomático</td>
<td>Se estiver ingerindo NVP: Suspender a NVP, não esperar a confirmação laboratorial. Se não estiver ingerindo NVP: considerar a suspensão de outro ARV potencialmente associado até que seja confirmado e consultar o CMC.</td>
<td>Repetir o exame no prazo de 3 dias úteis, além de bilirrubina total e INR, se disponível no centro, e avaliar causa alternativa. Se a avaliação de repetição for &lt;Grau 4, gerenciar de acordo com o grau da avaliação de repetição. Se a avaliação de repetição for de Grau 4, suspender o ARV suspeito. Consultar o CMC sobre o regime com ARV e a frequência das avaliações de repetição, monitorando ALT/AST pelo menos semanalmente. Se a toxicidade for avaliada como provável ou definitivamente relacionada ao ARV suspeito, interromper permanentemente o ARV suspeito. Se o lactente se tornar sintomático, seguir a orientação para hepatite sintomática.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### HEPATITE SINTOMÁTICA

 possível, provável ou definitivamente relacionada a um ARV

<table>
<thead>
<tr>
<th>DOENÇA E GRAVIDADE</th>
<th>GESTÃO DE ARV</th>
<th>ACOMPANHAMENTO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Os sinais e sintomas da hepatite incluem, mas não estão limitados a fadiga, mal-estar, anorexia, náuseas, acolia, bilirrubinúria, icterícia, dureza do fígado e/ou hepatomegalia</td>
<td>Se estiver ingerindo NVP: pode manter ou suspender a NVP baseado no grau de suspeita clínica de hepatite. Se não estiver ingerindo NVP: manter todos os outros ARVs até que sejam avaliados.</td>
<td>Realizar imediatamente exames de AST e ALT, bem como bilirrubina total e INR (se disponível). Se AST ou ALT forem de Grau 3 ou 4, suspender imediatamente a NVP (se estiver ingerindo), mas podendo manter os outros ARVs durante a avaliação. Consultar o CMC sobre o regime com ARV e a frequência das avaliações de repetição (em geral, recomenda-se reavaliação pelo menos semanalmente). Se for determinado que o lactente tem hepatite clínica e o ARV suspeito não puder ser excluído como causa, o ARV suspeito deverá ser descontinuado permanentemente.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**6.2.4 Hiperbilirrubinemia**

Devido ao potencial de RAL afetar a eliminação da bilirrubina, as concentrações de bilirrubina total serão monitoradas até as primeiras quatro semanas de vida do lactente. Qualquer hiperbilirrubinemia observada será classificada quanto à sua gravidade e gerida pelos investigadores do centro de acordo com os padrões de atendimento locais, incluindo o uso de intervenções para reduzir os níveis de bilirrubina, como fototerapia e transfusão de troca. Os níveis de bilirrubina e quaisquer intervenções desse tipo serão registrados nos CRFs.
Em relação ao tratamento com regime com ARV, no caso de qualquer concentração total de bilirrubina > 16,0 mg/dl, o RAL será suspenso até a concentração ser ≤ 16,0 mg/dl. Os lactentes que recebem fototerapia podem continuar a receber RAL, desde que a concentração total de bilirrubina seja ≤ 16,0 mg/dl.

6.2.5 Monitoramento da reatogenicidade em lactentes que estejam recebendo VRC01

6.2.5.1 Monitoramento da reatogenicidade em lactentes que estejam recebendo VRC01

Os médicos do centro irão monitorar os lactentes quanto à reatogenicidade em todos os dias de administração do VRC01:

- Antes de cada injeção, como parte do exame físico exigido na consulta, a pele, a temperatura, a frequência cardíaca, a taxa respiratória e a pressão arterial do lactente (se possível) serão avaliadas, e o local da injeção será visualmente inspecionado.

- Aos 15 e 30 minutos (± 5 minutos) após cada injeção (cronometrados a partir do horário do fim da infusão), a pele, a frequência cardíaca e a taxa respiratória do lactente serão avaliadas, e o local da injeção será visualmente inspecionado. Se essas avaliações sugerirem uma possível reação local ou sistêmica, a temperatura e a pressão arterial do lactente deverão ser avaliadas, e um exame físico dos sistemas corporais relevantes e quaisquer outros procedimentos clinicamente indicados deverá ser realizado.

- Uma hora (± 15 minutos) após cada injeção (cronometrada a partir do horário do fim da infusão), a pele, a temperatura, a frequência cardíaca, a frequência respiratória e a pressão arterial do lactente (se possível) serão avaliadas. O local da injeção será visualmente inspecionado e suavemente palpado para avaliar a induração e a sensibilidade. Na entrada na Etapa 1, essas avaliações também serão realizadas duas horas (± 15 minutos) após a injeção. Se essas avaliações sugerirem uma possível reação local ou sistêmica, um exame físico dos sistemas corporais relevantes e quaisquer outros procedimentos clinicamente indicados deverá ser realizado.

- Caso seja identificada alguma reação local ou sistêmica de Grau 3 ou superior após qualquer injeção, o lactente deverá ser observado no centro do estudo por pelo menos duas horas após a administração de VRC01 (cronometradas a partir do horário do fim da infusão).

Nota: se alguma dose agendada de VRC01 for perdida por qualquer motivo, o monitoramento indicado acima não será necessário na data da dose agendada.

Em todos os momentos, avaliações adicionais podem ser realizadas a critério do médico examinador. Os achados de todas as avaliações de reatogenicidade serão documentados e registrados nos CRFs. Os médicos do centro podem optar por fotografar as reações observadas e compartilhar essas fotografias com o CMC como caráter informativo e para obter auxílio na avaliação da reação; todas as reações de Grau 3 ou superior idealmente devem ser fotografadas. As precauções padrão serão
seguidas para garantir que a privacidade e a confidencialidade do participante sejam protegidas quando as fotografias forem compartilhadas.

6.2.5.2 Monitoramento pelos cuidadores dos lactentes

As mães ou outros cuidadores dos lactentes que estejam recebendo VRC01 na Etapa 1 ou na Etapa 2 serão instruídos a preencher documentos lembretes para registrar os sinais e sintomas dos lactentes por sete dias após cada administração de VRC01, começando no dia da administração. Os lembretes irão captar as avaliações das mães sobre as reações no local da injeção (vermelhidão, alta temperatura, inchaço, sensibilidade) e sinais e sintomas sistêmicos (temperatura, erupção cutânea, inchaço das articulações, vômitos, diarreia, estado de alerta, alimentação, sono, irritabilidade). As mães também serão instruídas a entrar em contato com a equipe do estudo caso algum sinal ou sintoma de Grau 1 ou superior seja identificado. Se forem relatados sinais ou sintomas de Grau 1 ou superior, as mães serão instruídas a retornar à clínica do estudo com seus filhos o mais rápido possível (em 48 horas) para avaliação adicional.

Para os lactentes que estejam recebendo doses múltiplas de VRC01 na Etapa 2, três dias após as consultas nas quais o VRC01 é administrado, as mães (ou cuidadores) serão contatadas pela equipe do estudo para relatar suas avaliações de reatogenicidade por telefone. Consultas pessoais ou domiciliares também poderão ser substituídas por contatos telefônicos, se preferidos pela equipe do estudo ou pelas mães. Sete dias após cada consulta, será realizada uma consulta pessoal. A janela permitida para os contatos de três dias é de -1 a +3 dias; a janela permitida para as consultas de sete dias é de ± 3 dias. Durante os contatos de três dias e consultas de sete dias, a equipe do estudo fará perguntas às mães no formato do documento lembrete, aprofundando conforme necessário para esclarecer detalhes relevantes, e registrará os sinais e sintomas relatados em CRFs e documentos fonte específicos do estudo.

6.2.6 Reações no local de injeção

<table>
<thead>
<tr>
<th>GRAVIDADE</th>
<th>GESTÃO DE VRC01</th>
<th>ACOMPANHAMENTO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Grau 1 ou 2</td>
<td>Continuar a administração de doses de VRC01. Usar um local de injeção alternativo até que o evento seja resolvido para menos de Grau 1</td>
<td>• Avaliar nas consultas subsequentes de acordo com SoE.</td>
</tr>
<tr>
<td>Grau 3, é resolvido em duas horas</td>
<td>Adiar VRC01 até o evento ser revisado com o CMC.</td>
<td>• Entrar em contato com o CMC em até 2 dias úteis.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Se o CMC e o investigador do centro concordarem, poderá ser administrada a dose subsequente de VRC01.</td>
</tr>
<tr>
<td>Grau 3, persiste por mais de duas horas</td>
<td>Adiar VRC01 até o evento ser revisado com o CMC.</td>
<td>• Entrar em contato com o CMC em até 2 dias úteis.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Fornecer gestão clínica imediata de acordo com o investigador do centro</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Grau 4     | Descontinuar permanentemente o VRC01. | e, posteriormente, em consulta com o CMC.  
|------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
|            |                                     | • Se nenhuma etiologia alternativa for identificada, descontinuar permanentemente o VRC01.  
|            |                                     | • Se for identificada uma etiologia alternativa e o CMC concordar, poderá ser administrada a dose subsequente de VRC01. Se ocorrer uma reação no local de injeção de Grau 3, descontinuar permanentemente o VRC01.  
|            |                                     | • Entrar em contato com o CMC em até 2 dias úteis.  
|            |                                     | • Fornecer gestão clínica imediata de acordo com o investigador do centro e, posteriormente, em consulta com o CMC.  

6.2.7 Urticária ou outra reação de hipersensibilidade

<table>
<thead>
<tr>
<th>GRAVIDADE</th>
<th>GESTÃO DE VRC01</th>
<th>ACOMPANHAMENTO</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Grau 1, 2, 3, 4 | Interromper a administração de VRC01. Adiar VRC01 até o evento ser revisado com o CMC. | • Entrar em contato com o CMC em até 2 dias úteis.  
• Avaliar por causa alternativa; tratar a doença subjacente ou remover o provável agente causador.  
• Fornecer gestão clínica imediata de acordo com o investigador do centro (consulte o MOP específico do estudo para orientação) e, posteriormente, em consulta com o CMC.  
• Se o diagnóstico for confirmado e avaliado pelo investigador do centro ou pelo CMC como relacionado ao VRC01, descontinuar permanentemente o VRC01.  
• Se o diagnóstico não for confirmado ou uma causa alternativa definida for identificada e o evento tiver sido resolvido e o CMC concordar, poderá ser administrada a dose subsequente de VRC01. Se o evento se repetir, descontinue permanentemente o VRC01. |

6.2.8 Doença sérica

<table>
<thead>
<tr>
<th>GRAVIDADE</th>
<th>GESTÃO DE VRC01</th>
<th>ACOMPANHAMENTO</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Grau 1 | Adiar VRC01 até o evento ser revisado com o CMC. | • Entrar em contato com o CMC em até 2 dias úteis.  
• Avaliar por causa alternativa; tratar a doença subjacente ou remover o provável agente causador.  
• Fornecer gestão clínica imediata de acordo com o investigador do centro e, posteriormente, em consulta com o CMC.  
• Se o diagnóstico for confirmado e avaliado pelo investigador do centro ou pelo CMC como relacionado ao VRC01, descontinuar permanentemente o VRC01.  
• Se o diagnóstico não for confirmado ou uma causa alternativa possível for identificada e o evento tiver sido resolvido e o CMC concordar, poderá ser administrada a dose subsequente de VRC01. Se o evento se repetir, descontinue permanentemente o VRC01. |
**DOENÇA SÉRICA**
caracterizada por febre, artralgia, mialgia, erupções cutâneas, linfadenopatia, desconforto acentuado e/ou dispneia
possível, provável ou definitivamente relacionada ao VRC01

<table>
<thead>
<tr>
<th>GRAVIDADE</th>
<th>GESTÃO DE VRC01</th>
<th>ACOMPANHAMENTO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ser administrada a dose subsequente de VRC01. Se o evento se repetir em qualquer grau, descontinuar permanentemente o VRC01.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Grau 2    | Adiar VRC01 até o evento ser revisado com o CMC. | • Entrar em contato com o CMC em até 2 dias úteis.  
• Avaliar por causa alternativa.  
• Fornecer gestão clínica imediata de acordo com o investigador do centro e, posteriormente, em consulta com o CMC.  
• Se o diagnóstico for confirmado e avaliado pelo investigador do centro ou pelo CMC como relacionado ao VRC01, descontinuar permanentemente o VRC01.  
• Se o diagnóstico não for confirmado ou uma causa alternativa provável for identificada e o evento tiver sido resolvido e o CMC concordar, poderá ser administrada a dose subsequente de VRC01. Se o evento se repetir em qualquer grau, descontinuar permanentemente o VRC01. |
| Grau 3 ou 4 | Adiar VRC01 até o evento ser revisado com o CMC. | • Entrar em contato com o CMC em até 2 dias úteis.  
• Avaliar por causa alternativa.  
• Fornecer gestão clínica imediata de acordo com o investigador do centro e, posteriormente, em consulta com o CMC.  
• Se o diagnóstico for confirmado e avaliado pelo investigador do centro ou pelo CMC como relacionado ao VRC01, descontinuar permanentemente o VRC01.  
• Se o diagnóstico não for confirmado ou uma causa alternativa definida for identificada e o evento tiver sido resolvido e o CMC concordar, poderá ser administrada a dose subsequente de VRC01. Se o evento se repetir em qualquer grau, descontinuar permanentemente o VRC01. |
### 6.2.9 Creatinina elevada

<table>
<thead>
<tr>
<th>GRAVIDADE</th>
<th>GESTÃO DE VRC01</th>
<th>ACOMPANHAMENTO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Grau 1 ou 2</td>
<td>Continuar a administração de doses de VRC01.</td>
<td>• Avaliar nas consultas subsequentes de acordo com SoE ou em maior frequência, a critério do investigador do centro.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Grau 3 | Adiar VRC01 até o evento ser revisado com o CMC. | •Entrar em contato com o CMC em até 2 dias úteis.  
• Repetir o exame no prazo de 3 dias úteis.  
• Se o resultado do exame de repetição for ≤ Grau 2, gerir de acordo com Grau 2.  
• Avaliar por causa alternativa; tratar a doença subjacente ou remover o provável agente causador.  
• Se uma causa alternativa possível for identificada e o evento tiver sido resolvido para < Grau 3 e o CMC concordar, poderá ser administrada a dose subsequente de VRC01. Se o evento se repetir em Grau 3 ou superior, descontinuar permanentemente o VRC01.  
• Se nenhuma causa alternativa possível for identificada, descontinuar permanentemente o VRC01. |
| Grau 4 | Adiar VRC01 até o evento ser revisado com o CMC. | •Entrar em contato com o CMC em até 2 dias úteis.  
• Repetir o exame no prazo de 3 dias úteis.  
• Se o resultado do exame de repetição for ≤ Grau 2, gerir de acordo com Grau 2.  
• Avaliar por causa alternativa; tratar a doença subjacente ou remover o provável agente causador.  
• Se uma causa alternativa provável for identificada e o evento tiver sido resolvido para < Grau 3 e o CMC concordar, poderá ser administrada a próxima dose de VRC01. Se o evento se repetir em Grau 3 ou superior, descontinuar permanentemente o VRC01.  
• Se nenhuma causa alternativa provável for identificada, descontinuar permanentemente o VRC01. |
6.3 Plano de gestão de participantes

6.3.1 Avaliação e tratamento inicial de lactentes em alto risco (ETAPA 1)

Consulte ANEXO II-A.

Os lactentes da Coorte 1 iniciarão empiricamente a terapia intensiva precoce de acordo com a Seção 5.1.1 no prazo de 48 horas após o nascimento e serão submetidos à avaliação da infecção por HIV conforme descrito abaixo.

A inscrição deve ocorrer com tempo suficiente para iniciar o regime do estudo no prazo de 48 horas após o nascimento. A primeira dose de cada ARV no regime deve ser administrada no prazo de 48 horas após o nascimento. Para os lactentes que estejam recebendo o Regime 2RV, o VRC01 também deve ser administrado no prazo de 48 horas após o nascimento; entretanto, se isso não for possível, o VRC01 poderá ser administrado até 72 horas após o nascimento. Quando necessário, a consulta de entrada na Etapa 1 pode ser realizada como uma consulta dividida, com a maioria dos procedimentos necessários realizados no dia da inscrição e administração do VRC01 e os outros procedimentos associados (por exemplo, avaliações de reatogenicidade) realizados no dia seguinte.

Duas amostras para NAT do HIV também devem ser coletadas, com pelo menos uma hora de intervalo, no prazo de 48 horas após o nascimento; no entanto, se a segunda amostra não puder ser coletada 48 horas após o nascimento, ela poderá ser coletada posteriormente, no prazo de 12 horas após a primeira amostra (a primeira amostra deve ser coletada 48 horas após o nascimento). Os resultados de ambos os exames devem estar disponíveis na Semana 2 da Etapa 1. A PCR do DNA do HIV, a PCR quantitativa e qualitativa do RNA do HIV e a PCR do TNA do HIV são aceitáveis, e um dos dois exames deve ser uma PCR quantitativa do RNA do HIV; o segundo exame também pode ser uma PCR quantitativa do RNA do HIV; porém, uma PCR do DNA do HIV ou uma PCR do TNA do HIV é desejável. Pelo menos um dos exames deve ser realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA). Quaisquer amostras residuais (sangue total, plasma, sedimentos celulares etc) devem ser armazenadas para exames adicionais, se necessário.

Se os dois exames fornecerem resultados discordantes, o CMC deverá ser consultado para orientação sobre exames adicionais a serem realizados. Os resultados de exames adicionais devem estar disponíveis o mais rápido possível e no prazo de 10 dias úteis, e os lactentes geralmente devem permanecer no regime do estudo até o recebimento dos resultados adicionais; no entanto, o CMC fornecerá orientação sobre a gestão de lactentes caso a caso.

- Lactentes com infecção por HIV adquirida in utero

Os lactentes com dois NATs do HIV positivos, com pelo menos uma amostra coletada no prazo de 48 horas após o nascimento e um exame positivo realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA), cumprirão os critérios de diagnóstico para infecção por HIV adquirida in utero e entrarão na Etapa 2 após concluir duas semanas de acompanhamento na Etapa 1 (isto é, no momento da consulta da Semana 2 da Etapa 1).

- Lactentes sem infecção por HIV adquirida in utero
Os lactentes que não cumprirem os critérios diagnósticos para a infecção por HIV adquirida in utero, conforme descrito acima, descontinuarão o regime do estudo e mudarão para a profilaxia perinatal padrão de acordo com as diretrizes locais. Essa alteração poderá ocorrer na consulta da Semana 1 da Etapa 1, se os resultados do exame estiverem disponíveis para excluir a infecção adquirida in utero nessa consulta; caso contrário, a alteração deverá ocorrer no máximo até a data da consulta da Semana 2 da Etapa 1. Esses lactentes continuarão a ser monitorados quanto à segurança até a consulta da Semana 2 da Etapa 1, passarão por um NAT do HIV final na Semana 12 da Etapa 1 e sairão do estudo (com encaminhamento para os serviços de atendimento padrão de acordo com as diretrizes locais).

6.3.2 Gestão de lactentes com infecção por HIV adquirida in utero confirmada (Etapa 2)

Consulte ANEXO II-B.

6.3.2.1 Coorte 1

Os lactentes da Coorte 1 com infecção por HIV adquirida in utero confirmada entrarão na Etapa 2 e continuarão o regime do estudo na Etapa 2.

6.3.2.2 Coorte 2

Os lactentes da Coorte 2 terão iniciado a TAR no prazo de 48 horas após o nascimento, fora do estudo. Após a inscrição no estudo (na Etapa 2), o regime do estudo será iniciado de acordo com a Seção 5.1.2.

Os lactentes podem ser inscritos na Coorte 2 com um único NAT do HIV positivo de uma amostra coletada no prazo de 48 horas após o nascimento (fora do estudo), mas devem ter a infecção confirmada por um segundo NAT do HIV positivo no prazo de 10 dias úteis após a inscrição. O exame confirmatório pode ser uma PCR do DNA do HIV, uma PCR do RNA do HIV quantitativa ou qualitativa ou uma PCR do TNA do HIV. Pelo menos um exame deverá ser realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA). Se a mãe ou o lactente estiver recebendo ARVs, uma PCR do DNA do HIV ou uma PCR do TNA do HIV poderá ser mais sensível. Se o segundo exame não confirmar o resultado positivo inicial, o CMC deverá ser notificado, e uma terceira amostra deverá ser coletada para um terceiro exame (selecionado em consulta com o CMC), com o resultado disponível no prazo de 10 dias úteis adicionais. O lactente deve permanecer no estudo, e no regime do estudo, até que o terceiro resultado esteja disponível e o estado de HIV do lactente seja confirmado em consulta com o CMC. Se o segundo e terceiro exames forem negativos, o primeiro exame será suposto como falso-positivo. Se a infecção não for confirmada, o lactente sairá do estudo (com encaminhamento para os serviços de atendimento padrão de acordo com as diretrizes locais).

6.3.2.3 Gestão de ARV na Coorte 1 e na Coorte 2

Consulte os ANEXOS ANEXO II-B e
ANEXO II-C.

Os lactentes da Coorte 1 e da Coorte 2 receberão um regime com quatro ARVs na Etapa 2 até 12 semanas após apresentarem dois níveis consecutivos de RNA do HIV < LOD, quando (≥ 12 semanas após a data de coleta da amostra para o segundo exame consecutivo), a NVP será descontinuada (a menos que um regime alternativo incluindo a NVP seja selecionado em consulta com o CMC). Depois disso, um regime com três ARVs será continuado.

Em casos de intolerância ou toxicidade do ARV, os lactentes podem descontinuar o(s) ARV(s) ofensivo(s) enquanto permanecem recebendo uma combinação de pelo menos três ARVs, que devem sustentar a supressão da replicação do HIV. Os ARVs podem ser descontinuados de forma semelhante em resposta à resistência antirretroviral presumida ou confirmada. Todas essas mudanças de ARV devem ser feitas em consulta com o CMC.

Serão realizados exames seriais de RNA do HIV no plasma nas Semanas 2, 4, 9, 12, 16, 20 e 24 da Etapa 2 e posteriormente a cada 12 semanas. O exame de contagem de CD4 recorrente será realizado aproximadamente a cada 12 semanas.

Os lactentes com RNA do HIV confirmado ≥ 200 cópias/ml na Semana 24 da Etapa 2 e até, mas excluindo, a Semana 48 da Etapa 2, NÃO serão elegíveis para a interrupção do tratamento. Qualquer valor individual de RNA do HIV ≥ 200 cópias/ml na Semana 24 ou até, mas excluindo, a Semana 48 deve ser repetido no prazo de três semanas (a coleta de amostras para o exame confirmatório deve ocorrer no prazo de três semanas após a coleta da amostra para o exame inicial). Se o exame confirmatório atestar o resultado inicial ou se a coleta da amostra para o exame confirmatório não puder ser feita no prazo de três semanas, o lactente será considerado inelegível para a interrupção do tratamento. Se o resultado do exame confirmatório for < 200 cópias/ml, o lactente permanecerá potencialmente elegível para a interrupção do tratamento.

Consulte a Seção Avaliação para determinar a elegibilidade para a interrupção do tratamento para obter informações sobre monitoramento e gestão virológica com início na Semana 48 da Etapa 2.

6.3.2.4 Avaliação para determinar a elegibilidade para a interrupção do tratamento

Consulte
ANEXO II-C.

Os lactentes na Etapa 2 que não alcançarem os requisitos de RNA do HIV no plasma na Seção Deve ter o seguinte com base em exames nos laboratórios locais com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA): permanecerão na Etapa 2 por 192 semanas e sairão do estudo, com encaminhamento para o tratamento padrão de acordo com as diretrizes padrão locais. Para esses lactentes, a consulta da Semana 192 da Etapa 2 servirá como a consulta final do estudo.

Os lactentes na Etapa 2 que alcançarem os requisitos de RNA do HIV no plasma na Seção Deve ter o seguinte com base em exames nos laboratórios locais com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA): passarão por uma avaliação adicional para possível interrupção do tratamento na Etapa 3, começando na Semana 84 da Etapa 2. As crianças serão elegíveis para entrar na Etapa 3 e para a interrupção do tratamento quando tiverem atendido a TODOS os critérios de elegibilidade na Seção 4.4. Consulte o
ANEXO II-C e o Gráfico de Processamento Laboratorial (LPC) para obter instruções específicas sobre o manuseio de ensaios laboratoriais para triagem de elegibilidade para Etapa 3.

Os critérios de elegibilidade da Etapa 3 incluem a obtenção do consentimento livre e esclarecido para a interrupção do tratamento dos pais/responsáveis legais da criança. Antes de entrar na Etapa 3, o investigador do centro deverá se encontrar com os pais/responsáveis legais da criança para discutir o estado clínico atual da criança e os resultados dos exames laboratoriais e informar que a criança atende aos critérios do protocolo para entrar na Etapa 3 e interromper o uso da TAR. Usando materiais fornecidos pela equipe do protocolo, o investigador também apresentará atualizações informativas da área de remissão, reservatórios e cura do HIV para estabelecer o contexto atual para a possível entrada da criança na Etapa 3. Todas as perguntas dos pais/responsáveis legais serão respondidas, e a discussão será documentada em detalhes no prontuário da criança. Os pais/responsáveis legais podem solicitar mais tempo para tomar uma decisão, e as discussões de acompanhamento serão devidamente agendadas. Se os pais/responsáveis legais concordarem em interromper o uso da TAR pela criança, um consentimento livre e esclarecido por escrito será obtido, e a criança entrará na Etapa 3. Se os pais/responsáveis legais não concordarem em interromper o uso da TAR, a criança permanecerá na Etapa 2 (com TAR) até a Semana 192. Se os pais/responsáveis legais mudarem de ideia enquanto a criança ainda estiver no estudo, e a criança continuar a cumprir os critérios para a interrupção do tratamento, ela poderá entrar na Etapa 3.

As crianças que inicialmente não cumprirem todos os critérios para a interrupção do tratamento continuarão na Etapa 2 com TAR e passarão por novas triagens em intervalos de 12 semanas. As crianças que não cumprirem todos os critérios até a Semana 192 sairão do estudo (com encaminhamento ao tratamento padrão de acordo com as diretrizes locais).

6.3.3 Interrupção do tratamento (Etapa 3)

Consulte ANEXO II-D.

Após a entrada na Etapa 3, a TAR será interrompida, e a criança será monitorada com exames de RNA do HIV nas Semanas 1, 2, 3, 4, 6 e 8 e a cada quatro semanas posteriormente. Para minimizar o tempo de resposta, o exame será realizado primeiro usando um ensaio sob demanda. Se esse exame produzir um resultado positivo, uma amostra adicional será coletada assim que possível e no prazo de 72 horas para um ensaio de RNA do HIV quantitativo padrão realizado no laboratório local com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA). O ensaio de RNA do HIV quantitativo padrão deve ser realizado de forma que os resultados estejam disponíveis o mais rápido possível e no prazo de 96 horas da coleta da amostra (quaisquer amostras residuais devem ser armazenadas para exames adicionais, se necessário). A gestão clínica será baseada nos resultados dos ensaios de RNA do HIV quantitativos padrão. As crianças que mantiverem o RNA do HIV < LOD permanecerão na Etapa 3 e farão exames adicionais para evidências de persistência do HIV. As crianças com RNA do HIV ≥ LOD entrarão na Etapa 4 e reiniciarão a TAR.
6.3.4 Reinício da TAR (Etapa 4)

Consulte ANEXO II-E.

As crianças irão reiniciar a TAR ao entrar na Etapa 4 e serão monitoradas com exames de RNA do HIV no plasma a cada duas semanas até a Semana 12 da Etapa 2 e posteriormente a cada 12 semanas. As crianças cujo RNA do HIV não se estiver ressuprimido a < LOD até a Semana 12 da Etapa 4 farão exames de resistência genotípica se o nível de RNA for > 1.000 cópias/ml na consulta anterior; caso seja identificada resistência, o regime de TAR poderá ser alterado em consulta com o CMC. As crianças continuarão a ser acompanhadas na Etapa 4 até os cinco anos de idade ou até seis meses após a ressupressão viral com TAR, o que ocorrer depois.

6.3.5 Gestão de lactentes coinfectados com tuberculose

Se uma criança no estudo desenvolver tuberculose, o investigador do centro poderá alterar o regime de TAR, com a aprovação e sugestões do CMC, para permitir a coadiministração de rifampicina. A criança permanecerá no estudo e será elegível para a interrupção do tratamento, desde que os critérios da Seção 4.4 sejam cumpridos e o tratamento da tuberculose esteja concluído.

6.3.6 Gestão de lactentes submetidos à punção lombar para cuidados clínicos

Punções lombares não serão realizadas para este estudo. No entanto, para qualquer lactente infectado com HIV submetido à punção lombar para cuidados clínicos durante o acompanhamento, qualquer LCR residual será idealmente armazenado para fins de estudo. As mães (ou responsáveis legais) dos lactentes serão solicitadas a fornecer um consentimento livre e esclarecido opcional para isso; o consentimento pode ser recusado sem impacto em outros aspectos da participação do lactente no estudo. Consulte o LPC para obter instruções sobre como armazenar o LCR.

6.3.7 Gestão das mães dos lactentes inscritos

As mães de crianças expostas ao HIV, mas não infectadas (Coorte 1) serão acompanhadas até seus filhos concluírem a consulta da Semana 12 da Etapa 1.

Mães de lactentes com infecção por HIV adquirida in utero confirmada (Coorte 1 e Coorte 2) serão acompanhadas enquanto seus filhos continuarem no estudo. As mães fornecerão informações demográficas e histórico de saúde, uma amostra de sangue para o RNA do HIV e amostras armazenadas para sequenciamento do HIV e estudos imunológicos (tipagem de HLA, fatores genéticos do hospedeiro). O sequenciamento do HIV materno e infantil será feito para confirmar a transmissão mãe-filho do HIV e avaliar genomas completos do HIV quanto a HIV intacto. Os históricos maternos de intervalo serão coletados a cada seis meses, incluindo o estado de saúde e ARVs atuais; relatórios clínicos dos níveis de RNA do HIV materno e contagens de CD4 serão coletados, se disponíveis.

Se as mães de lactentes infectados com HIV se tornarem indisponíveis após a inscrição (por exemplo, morrerem ou se mudarem), os lactentes poderão permanecer no estudo desde que o responsável legal forneça o consentimento para a continuação da participação do lactente no estudo (consulte também a Seção 10.1).
6.3.8 Avaliações laboratoriais

6.3.8.1 Farmacocinética

O plasma será coletado e armazenado para análises populacionais das exposições a RAL e VRC01 (não haverá ajustes de dose individuais para RAL ou VRC01).

6.3.8.2 Avaliações laboratoriais de segurança

Hematologia (hemograma completo com diferencial) e bioquímica serão usadas para monitorar a toxicidade de acordo com os ANEXOS ANEXO II-A a ANEXO II-EANEXO II-A.

6.3.8.3 Estudos de supressão viral e persistência

Métodos ultrassensíveis para quantificar reservatórios de HIV serão usados em intervalos regulares, de acordo com o
ANEXO II-C.

Correlatos imunológicos de HIV-1 de supressão e persistência também serão estudados. Anticorpos específicos do HIV-1 serão avaliados usando os exames ELISA e Western. Respostas da célula T CD4+ e CD48+ específicas do HIV serão medidas por ensaios de citocina intracelular (IL-2, IFN-γ). A porcentagem de células T CD8+ do sangue periférico que co EXPRESSAM CD38 e DR será medida por citometria de fluxo. Estes estudos poderão ser realizados em momentos definidos conforme descrito nos ANEXOS ANEXO II-B a ANEXO II-E.

Consulte o ANEXO I, Cronograma de avaliações materno e ANEXOS ANEXO II-A a ANEXO II-E, Cronogramas de avaliações infantil, para obter uma descrição completa das avaliações clínicas e laboratoriais, e o LPC para os procedimentos laboratoriais completos a serem realizados.

6.4 Descontinuação precoce do acompanhamento do estudo

Os lactentes que descontinuarem precocemente o acompanhamento do estudo concluirão as consultas de Descontinuação precoce de acordo com o Cronograma de avaliações relevante (ANEXOS ANEXO II-B a ANEXO II-E, conforme apropriado).

6.4.1 Os lactentes serão retirados do estudo pelas seguintes razões:

- A infecção por HIV não foi confirmada na mãe.
- A infecção por HIV adquirida in utero não foi confirmada no lactente.
- O lactente não cumpriu os critérios para a interrupção do tratamento até a Semana 192.
- O lactente não pode comparecer às consultas do estudo conforme exigido.
- O lactente perdeu o acompanhamento.
- A mãe (ou responsável legal, se aplicável) retirou o consentimento.
- O investigador determinou que a continuação da participação seria prejudicial à saúde ou ao bem-estar do lactente.

6.4.2 As mães serão retiradas do estudo pelas seguintes razões:

- A infecção por HIV não foi confirmada na mãe.
- A infecção por HIV adquirida in utero não foi confirmada na criança.
- O lactente foi descontinuado do acompanhamento por outros critérios na Seção Os lactentes serão retirados do estudo pelas seguintes razões:
  - A mãe não consegue comparecer às consultas do estudo conforme exigido.
  - A mãe perdeu o acompanhamento.
  - A mãe retirou seu consentimento.
  - O investigador determinou que a continuação da participação seria prejudicial à saúde ou ao bem-estar da mãe.

Se a mãe descontinuar o acompanhamento do estudo, o lactente continuará o acompanhamento se puder participar das consultas do estudo, conforme exigido pelo estudo, e enquanto o consentimento não tiver sido retirado.
7.0 RELATÓRIO DE EVENTO ADVERSO URGENTE (EAE)

7.1 Relatório de EAE para DAIDS


O Sistema de relatório de experiências adversas (DAERS) da DAIDS, um sistema de relatórios on-line, deve ser usado para o relatório de EAE à DAIDS. Caso o sistema não esteja disponível ou haja dificuldades técnicas, os EAEs poderão ser enviados pelo formulário de EAE da DAIDS. O formulário pode ser encontrado no website do RSC da DAIDS: http://rsc.tech-res.com/clinical-research-sites/safety-reporting/daids/paper-eae-reporting.

Para perguntas sobre DAERS, entre em contato com o suporte do NIAID CRMS em CRMSSupport@niaid.nih.gov. As dúvidas também podem ser enviadas pelo aplicativo DAERS.

Para perguntas sobre o relatório urgente, entre em contato com o Escritório de segurança de RSC da DAIDS por e-mail: DAIDSRSCSafetyOffice@tech-res.com.

7.2 Requisitos de relatório de EAE deste estudo

- A Categoria de relatório de EAG (evento adverso grave), conforme definida na versão 2.0 do Manual de EAE da DAIDS, será utilizada para este estudo para o período de tempo definido na Seção 7.4. Posteriormente, a Categoria de Relato de SUSAR (Suspeita de Reação Adversa Grave Inesperado) será usada.

- Outros eventos clinicamente significativos para os quais são exigidos relatórios urgentes incluem:
  - Erupção cutânea/toxicidade cutânea de Grau 3 ou 4
  - Toxicidade hepática assintomática de Grau 4
  - Toxicidade hepática sintomática de Grau 3 ou 4
  - Doença sérica de Grau 3 ou superior
  - Urticária ou outras reações de hipersensibilidade de Grau 3 ou superior
  - Reações no local da injeção de Grau 4
  - Todas as malignidades
  - Todos os eventos IRIS

- Os agentes do estudo para os quais são exigidos relatórios urgentes são: nevirapina, lopinavir/ritonavir, raltegravir e VRC01.

7.3 Classificação da gravidade de eventos adversos

Os eventos adversos serão classificados de acordo com a Tabela de classificação de EAs da DAIDS, versão corrigida 2.1, datada de julho de 2017, disponível no website do RSC: http://rsc.tech-res.com/clinical-research-sites/safety-reporting/daids-grading-tables
As exceções ao descrito acima aplicam-se a eventos adversos cutâneos/de erupção cutânea/dermatite, que serão classificados de acordo com ANEXO III, a febre (medida na axila) e a dor/sensibilidade no local da injeção, que serão classificadas da seguinte forma:

**Febre (medida na axila)**
- **Grau 1** 37,4 a < 38,0 ºC
- **Grau 2** 38,0 a < 38,7 ºC
- **Grau 3** 38,7 a < 39,4 ºC
- **Grau 4** ≥39,4 ºC

**Dor/sensibilidade no local da injeção**
- **Grau 1** Reação leve ao toque leve sem ou com limitação mínima de movimento do membro
- **Grau 2** Choro persistente (até uma hora), sem ou com toque leve, ou limitação significativa do movimento do membro
- **Grau 3** Choro persistente por mais de uma hora ou interferência na capacidade de dormir ou comer
- **Grau 4** Choro inconsolável por mais de duas horas

7.4 Período de relatório de EAE

- O período de relatório de EAE na categoria de relatório de EAG para este estudo abrange o momento em que um lactente pode estar recebendo a dose em investigação de NVP, a terapia combinada com quatro ARVs e/ou o VRC01.
  - Na Etapa 1, isso é tido como o período operacionalizado a partir da Entrada na Etapa 1 na consulta da Semana 4.
  - Na Etapa 2, isso é tido como o período operacionalizado a partir da Entrada na Etapa 2 na consulta da Semana 36.

Esse período de relatório também se aplica aos outros eventos clinicamente significativos que requerem relatórios urgentes (conforme listado na Seção 7.2).

- O período de relatório de EAE na categoria de relatório de SUSAR para este estudo inclui o tempo entre o fim do período de relatório de EAG e o fim da participação no estudo para cada lactente.

- Após os períodos acima especificados, somente SUSARs serão relatados se a equipe do estudo tomar conhecimento de tais eventos de forma passiva (por exemplo, a partir de informações publicamente disponíveis).

Todo esforço será feito pela equipe do estudo para fornecer aconselhamento e cuidados apropriados ao lactente ou encaminhamento aos recursos apropriados para a segurança do lactente, conforme necessário. Quaisquer problemas imprevistos serão relatados ao Médico da DAIDS, enquanto os problemas são relatados ao CRI/CE do centro responsável que supervisiona a pesquisa de acordo com os procedimentos pré-estabelecidos, conforme exigido pelo 45 CFR 46.
8.0 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

8.1 Desenho geral

Este é um estudo exploratório, multicêntrico, de fase I/II e de prova de conceito para avaliar a remissão do HIV após a interrupção do tratamento em crianças infectadas com HIV que iniciaram a terapia intensiva precoce no prazo de 48 horas após o nascimento. Os lactentes são inscritos na Coorte 1 ou na Coorte 2:

- **Coorte 1**: Lactentes em alto risco de infecção por HIV adquirida *in utero*; definidos como nascidos de mães com infecção por HIV presumida ou confirmada e que não receberam nenhum ARV durante a gravidez; inscritos na Etapa 1 no prazo de 48 horas após o nascimento.

- **Coorte 2**: Lactentes infectados com HIV adquirido *in utero*, iniciados na TAR; definidos como tendo pelo menos um NAT do HIV positivo de uma amostra coletada no prazo de 48 horas após o nascimento fora do estudo e tendo iniciado um regime de TAR elegível no prazo de 48 horas após o nascimento fora do estudo; inscritos na Etapa 2 no prazo de 10 dias após seu nascimento.

Os lactentes da Coorte 1 iniciarão o regime do estudo no prazo de 48 horas após o nascimento. Lactentes com resultados negativos no exame de HIV das amostras coletadas 48 horas após o parto descontinuarão o regime do estudo e mudarão para a profilaxia com ARV perinatal, de acordo com as diretrizes padrão locais ou nacionais, quando os resultados do exame estiverem disponíveis (esperados até a consulta da Semana 2 da Etapa 1). Lactentes sem infecção por HIV adquirida *in utero* serão monitorados quanto à segurança na Etapa 1 por quatro semanas, farão o exame final de HIV com aproximadamente 12 semanas de idade e sairão do estudo. Lactentes com infecção por HIV adquirida *in utero* na Etapa 1 irão se inscrever na Etapa 2. Lactentes infectados com HIV serão acompanhados por até 192 semanas na Etapa 2. As crianças que são elegíveis para a interrupção da TAR e entram na Etapa 3 serão acompanhadas na Etapa 3 pelo tempo que permanecerem em remissão, até 5 anos a partir da data de entrada na Etapa 3. Se o rebote viral ocorrer na Etapa 3, as crianças entraram na Etapa 4 e serão acompanhadas na Etapa 4 até os cinco anos de idade ou até seis meses após a ressupressão viral com TAR, o que ocorrer depois. As mães dos lactentes terão seu nível de RNA do HIV medido na entrada do estudo, e suas amostras de sangue serão armazenadas para estudos futuros. As mães de lactentes infectados com HIV serão acompanhadas em intervalos de seis meses para atualizar o estado de saúde, a carga viral e informações sobre os ARVs.

Lactentes infectados com HIV adquirido *in utero* da Coorte 1 são o foco principal para avaliar a terapia intensiva precoce para a remissão do HIV. No âmbito do protocolo versão 1.0, entre os 440 lactentes da Coorte 1 que receberam o Regime 1L (2 NRTIs + NVP + LPV/r), 34 (7,7%) foram identificados como infectados com HIV adquirido *in utero*. No âmbito do protocolo versão 2.0, um adicional de 430 lactentes da Coorte 1 recebendo o Regime 2R (2 NRTIs + NVP + RAL) ou o Regime 2RV (2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01) e até 15 lactentes da Coorte 2 recebendo o Regime 2R (2 NRTIs + NVP + RAL) serão inscritos para identificar 45 lactentes infectados com HIV adquirido *in utero*.

As crianças infectadas com HIV que cumprirem os critérios para a interrupção do tratamento entraram na Etapa 3 e irão interromper a TAR; as crianças que não cumprirem esses critérios na Semana 192 da Etapa 2 sairão do estudo, conforme especificado nas Seções 6.3.2.4 e 6.4.1. As crianças infectadas com HIV que pararem a TAR e que não apresentarem rebote viral por ≥ 12
semanas após a interrupção da TAR farão exames adicionais para avaliar a persistência do HIV. As crianças com rebote viral após a interrupção da TAR entrarão na Etapa 4 e reiniciarão o ARV e serão monitoradas quanto à resposta virológica.

Os lactentes serão amamentados ou alimentados com fórmula. Os dados serão analisados separadamente para os lactentes que estejam recebendo o Regime 1R (iniciado no âmbito do protocolo versão 1.0) e para lactentes que estejam recebendo o Regime 2R ou 2RV (iniciado no âmbito do protocolo versão 2.0), e também por coorte, mas serão combinados através do método de alimentação. Análises adicionais resumirão os dados pelo método de alimentação.

**Limitações**

As limitações da avaliação das crianças iniciadas na TAR na Coorte 2 incluem o potencial viés da seleção (por exemplo, esses lactentes podem se inscrever até 10 dias após o nascimento e após o início dos ARVs), a possível ausência de medições e amostras precoces essenciais e a possível heterogeneidade em relação à TAR materna anteparto.

Os regimes da versão 2.0 não são randomizados, o que evitaria diferenças sistemáticas entre os regimes e, como os centros serão atribuídos ao Regime 2R ou ao Regime 2RV, os regimes podem ser confundidos com o centro. Quaisquer comparações entre os regimes precisarão ser interpretadas com cuidado.

Análises secundárias são especificadas em numerosos subgrupos, e entende-se que os tamanhos das amostras nesses grupos serão menores, e, portanto, a estimativa perderá precisão.

Os grupos de métodos alimentação infantil podem ser confundidos com o centro de inscrição porque os centros devem ter métodos de alimentação infantil predominantes.

8.2 Medicações de resultado

8.2.1 Primárias

8.2.1.1 Remissão do HIV, definida como a ausência de RNA do HIV detectável, confirmada até 48 semanas da interrupção da TAR.

Nota: se a amostra da Semana 48 estiver ausente, use a próxima amostra disponível (primeira disponível após a janela de consultas da Semana 48).

8.2.2 Secundárias

8.2.2.1 Eventos adversos de Grau 3 ou superior possível, provável ou definitivamente relacionados a qualquer componente do regime do estudo. Esses resultados serão baseados em dados coletados através de CRFs. A relação será baseada em relatórios do centro com julgamento pelo CMC.

8.2.2.2 Supressão viral para RNA do HIV-1 < LOD consistente até a Semana 24.

8.2.2.3 Cumprir todos os critérios de elegibilidade para a interrupção de TAR conforme definido na Seção 4.4.
8.2.2.4 Cumprir todos os critérios de elegibilidade selecionados para a interrupção da TAR definidos nas Seções 4.4.5.1-4.4.5.4 entre os lactentes que também cumpriram os critérios de supressão viral para a interrupção da TAR na Seção Deve ter o seguinte com base em exames nos laboratórios locais com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA):

8.2.2.5 Os seguintes resultados entre as crianças que interrompem a TAR e não apresentaram rebote no prazo de 12 semanas após a descontinuação, baseados em amostras armazenadas:

8.2.2.6 Persistência do HIV medida através da viremia plasmática (cópia única), DNA digital por gota, reservatórios de HIV competentes para replicação.

8.2.2.7 Marcadores de ativação imune (% de células T CD8+/DR+) e respostas imunes específicas do HIV: Anticorpos específicos do HIV e respostas de células T específicas do HIV.

8.2.2.8 Concentrações de RAL e VRC01 entre recém-nascidos e lactentes pequenos tratados (consulte a Seção 9.0 para mais detalhes).

8.3 Randomização e estratificação

Este não é um estudo randomizado. Quatro coortes de crianças serão definidas com base na coorte de inscrição e no tipo de alimentação do lactente no momento da inscrição (amamentados ou alimentados com fórmula):

- Coorte 1A: alto risco, alimentado com fórmula
- Coorte 1B: alto risco, amamentado
- Coorte 2A: infectado com HIV, alimentado com fórmula e iniciado na TAR
- Coorte 2B: infectado com HIV, amamentada e iniciado na TAR

8.4 Tamanho da amostra e acréscimo

Tabela 1: Objetivos dos tamanhos de amostras para lactentes infectados com HIV

<table>
<thead>
<tr>
<th>Protocolo Versão</th>
<th>Regime</th>
<th>Coorte 1</th>
<th>Coorte 2</th>
<th>Tudo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1.0</td>
<td>2 NRTIs + NVP + LPV/r</td>
<td>34</td>
<td>20</td>
<td>54</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2 NRTIs + NVP + RAL</td>
<td>Aproximadamente 15</td>
<td>15</td>
<td>30</td>
</tr>
<tr>
<td>2.0</td>
<td>2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01</td>
<td>Aproximadamente 15</td>
<td>0</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Toda a versão 2.0</td>
<td>30</td>
<td>15</td>
<td>45</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Este estudo exploratório de fase I/II e de prova de conceito acompanhará recém-nascidos infectados com HIV amamentados e alimentados com fórmula que iniciam a terapia intensiva precoce no prazo de 48 horas após o nascimento. Os lactentes serão inscritos como recém-nascidos em alto risco no prazo de 48 horas após o parto (Coorte 1) ou como recém-nascidos infectados com HIV adquirido in utero que iniciaram um regime de TAR qualificado (fora do
estudo) no prazo de 48 horas após o nascimento e são inscritos no prazo de 10 dias após o nascimento (Coorte 2).

**Regime 1L: 2 NRTIs + NVP + LPV/r**
- Coorte 1: Aproximadamente 440 para identificar pelo menos 22 com infecção por HIV adquirida *in utero*
- Coorte 2: Até 32 com infecção por HIV adquirida *in utero*

O acréscimo de lactentes que estão recebendo o Regime 1L foi concluído no âmbito do protocolo versão 1.0; 34 lactentes infectados com HIV adquirido *in utero* foram inscritos na Coorte 1 e 20 lactentes infectados com HIV adquirido *in utero* foram inscritos na Coorte 2. Em cada centro, uma vez obtidas todas as aprovações necessárias da versão 2.0 do protocolo, o acompanhamento de lactentes inscritos no âmbito do protocolo versão 1.0 continuará na versão 2.0.

**Regime 2R: 2 NRTIs + NVP + RAL** e o Regime 2RV (2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01)
O Regime 2R e e Regime 2RV serão avaliados entre os lactentes inscritos no âmbito do protocolo versão 2.0. Aproximadamente 430 pares mães-lactentes serão inscritos na Coorte 1 para identificar aproximadamente 30 lactentes com infecção por HIV adquirida *in utero* que estejam recebendo esses dois regimes, com o objetivo de ter uma distribuição aproximadamente igual entre os dois regimes. Outros 15 pares mães-lactentes inscritos na Coorte 2 também receberão o Regime 2R. O acréscimo antecipado de lactentes infectados com HIV que estejam recebendo cada regime é mostrado abaixo; o acréscimo de crianças que estejam recebendo cada regime pode ser ajustado, se necessário, para inscrever um total de 45 lactentes com infecção por HIV adquirida *in utero* que estejam recebendo o Regime 2R ou o Regime 2RV.

**Regime 2R: 2 NRTIs + NVP + RAL**
- Coorte 1: Aproximadamente 215 para identificar cerca de 15 com infecção por HIV adquirida *in utero* recebendo 2 NRTIs + NVP + RAL
- Coorte 2: 15 com infecção por HIV adquirida *in utero* recebendo 2 NRTIs + NVP + RAL

**Regime 2RV: 2 NRTIs + NVP + RAL + VRC01**
- Coorte 1: Aproximadamente 215 para identificar cerca de 15 com infecção por HIV adquirida *in utero* que estejam recebendo 2 NRTIs + NVP + LPV/r + VRC01
- A coorte 2 não receberá este regime.

No âmbito do protocolo versão 2.0, os lactentes que estão recebendo o Regime 2R e os lactentes que estão recebendo o Regime 2RV serão inscritos aproximadamente ao mesmo tempo. Todos os centros do estudo serão potencialmente elegíveis para inscrever lactentes que estejam recebendo o Regime 2R, mas apenas os centros selecionados serão elegíveis para inscrever lactentes que estejam recebendo o Regime 2RV, com base em considerações regulatórias e farmacêuticas para o VRC01, bem como considerações operacionais para o estudo, como garantir os tamanhos de amostras propostos para os regimes. O regime do centro pode ser alterado ao longo do tempo, mas em nenhum momento qualquer centro inscreverá lactentes que estejam recebendo o Regime 2R e o Regime 2RV simultaneamente.

8.4.1 Tamanho da amostra para a Coorte 1

No estudo NICHD/HPTN 040, entre as mães infectadas por HIV que não receberam TAR pré-natal (43), 93 lactentes infectados com HIV adquirido *in utero* foram observados em 1.684
lactentes não amamentados; Kaplan-Meier estimam 5,7% (intervalo de confiança de 95% 4,7-6,9).

No âmbito do protocolo versão 1.0 do estudo P1115, foram identificados 34 lactentes infectados com HIV adquirido *in utero* entre os 440 lactentes inscritos na Coorte 1 (7,7%). No âmbito do protocolo versão 2.0, aproximadamente 30 lactentes da Coorte 1 com infecção por HIV adquirida *in utero* recebendo o Regime 2R ou o Regime 2RV estão programados para serem inscritos. Assumindo, com base na experiência no âmbito do protocolo versão 1.0, que 7% dos lactentes inscritos na Coorte 1 são identificados com infecção adquirida *in utero*, 430 (30/0,07) lactentes precisarão ser inscritos na Coorte 1 para identificar pelo menos 30 lactentes infectados com HIV nesta coorte.

A Tabela 2 resume as probabilidades de observar 20-40 recém-nascidos infectados com HIV adquirido *in utero* com um tamanho de amostra de 430, assumindo uma probabilidade real de observar um lactente infectado de 0,07 ou 0,05 usando uma distribuição binomial. Se a probabilidade de transmissão for de 0,07, com um tamanho de amostra de 430 lactentes inscritos na Coorte 1 no âmbito do protocolo versão 2.0, a probabilidade de observar pelo menos 30 lactentes com infecção adquirida *in utero* será de 0,53. Se a probabilidade de transmissão for maior, por exemplo, 0,08, com um tamanho de amostra de 430, a probabilidade de observar pelo menos 30 lactentes com infecção adquirida *in utero* será de 0,81.

Tabela 3 descreve informações que podem ser obtidas em uma variedade de tamanhos de amostras entre 10 e 40 recém-nascidos infectados com HIV adquirido *in utero* que são acompanhados para eventos de interesse. Dois tipos de eventos são de particular interesse entre os lactentes infectados com HIV adquirido *in utero* tratados muito precocemente: a remissão do HIV após a interrupção da TAR, e o cumprimento dos critérios para a interrupção da TAR. Por exemplo, se a probabilidade de remissão do HIV é de 0,10 e 30 (15) crianças infectadas com HIV adquirido *in utero* do grupo de alto risco (Coorte 1) tratadas muito precocemente forem inscritas, então a probabilidade de observar pelo menos uma remissão do HIV entre essas crianças inscritas será 0,96 (0,79). A probabilidade de se observar uma remissão diminui com a redução do tamanho da amostra ou da probabilidade de remissão. A equipe acredita que uma probabilidade de remissão menor que 0,10 entre as crianças infectadas com HIV adquirido *in utero* tratadas muito precocemente não justificaria o estudo contínuo deste conceito. Declarações similares podem ser feitas sobre a probabilidade de cumprimento dos critérios para a interrupção da TAR. Por exemplo, assumindo uma probabilidade hipotética de 0,60 (0,40) para se tornar elegível para a interrupção da TAR, com um tamanho de amostra de 30 crianças infectadas com HIV adquirido *in utero* tratadas com TAR, a probabilidade de observar pelo menos 15 crianças elegíveis para a interrupção da TAR é 0,9 (0,18).
Tabela 2: Probabilidade de observar 20-40 recém-nascidos infectados com HIV adquirido in utero com vários tamanhos de amostras, assumindo uma distribuição binomial

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tamanho da amostra</th>
<th>Probabilidade verdadeira de um evento</th>
<th>Pelo menos o número de eventos</th>
<th>Probabilidade de observar o número de eventos</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>430</td>
<td>0,05</td>
<td>20</td>
<td>0,66</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>22</td>
<td>0,49</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>24</td>
<td>0,32</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>26</td>
<td>0,19</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>28</td>
<td>0,10</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>30</td>
<td>0,04</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>32</td>
<td>0,02</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>34</td>
<td>0,01</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>36</td>
<td>0,00</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>38</td>
<td>0,00</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>40</td>
<td>0,00</td>
</tr>
<tr>
<td>0,06</td>
<td>20</td>
<td>0,90</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>22</td>
<td>0,81</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>24</td>
<td>0,67</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>26</td>
<td>0,51</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>28</td>
<td>0,36</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>30</td>
<td>0,22</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>32</td>
<td>0,13</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>34</td>
<td>0,06</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>36</td>
<td>0,03</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>38</td>
<td>0,01</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>40</td>
<td>0,00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0,07</td>
<td>20</td>
<td>0,98</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>22</td>
<td>0,95</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>24</td>
<td>0,90</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>26</td>
<td>0,81</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>28</td>
<td>0,68</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>30</td>
<td>0,53</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>32</td>
<td>0,39</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>34</td>
<td>0,26</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>36</td>
<td>0,15</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>38</td>
<td>0,08</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>40</td>
<td>0,04</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0,08</td>
<td>20</td>
<td>1,00</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>22</td>
<td>0,99</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>24</td>
<td>0,98</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>26</td>
<td>0,95</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>28</td>
<td>0,89</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>30</td>
<td>0,81</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>32</td>
<td>0,69</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>34</td>
<td>0,55</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>36</td>
<td>0,41</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>38</td>
<td>0,28</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>40</td>
<td>0,18</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Tabela 3: Probabilidade de observar nenhum evento (por exemplo, remissão do HIV ou cumprimento dos critérios de interrupção da TAR) e de observar pelo menos 1-20 eventos com tamanhos de amostra de 10 a 40
(por exemplo, crianças infectadas com HIV adquirido in utero da Coorte 1)

<table>
<thead>
<tr>
<th>N = Tamanho da amostra</th>
<th>Probabilidade verdadeira de um evento</th>
<th>Probabilidade de</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>0 evento</td>
<td>≥ 1 evento</td>
<td>≥ 5 eventos</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0,01</td>
<td>0,90</td>
<td>0,10</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0,05</td>
<td>0,60</td>
<td>0,40</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0,1</td>
<td>0,35</td>
<td>0,65</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0,2</td>
<td>0,11</td>
<td>0,89</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0,3</td>
<td>0,03</td>
<td>0,97</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0,4</td>
<td>0,01</td>
<td>0,99</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0,5</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0,6</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0,01</td>
<td>0,86</td>
<td>0,14</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0,05</td>
<td>0,46</td>
<td>0,54</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0,1</td>
<td>0,21</td>
<td>0,79</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0,2</td>
<td>0,04</td>
<td>0,96</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0,3</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0,4</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0,5</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0,6</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>0,01</td>
<td>0,82</td>
<td>0,18</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>0,05</td>
<td>0,36</td>
<td>0,64</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>0,1</td>
<td>0,12</td>
<td>0,88</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>0,2</td>
<td>0,01</td>
<td>0,99</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>0,3</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>0,4</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>0,5</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>0,6</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0,01</td>
<td>0,78</td>
<td>0,22</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0,05</td>
<td>0,28</td>
<td>0,72</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0,1</td>
<td>0,07</td>
<td>0,93</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0,2</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0,3</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0,4</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0,5</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0,6</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>0,01</td>
<td>0,74</td>
<td>0,26</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>0,05</td>
<td>0,21</td>
<td>0,79</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>0,1</td>
<td>0,04</td>
<td>0,96</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>0,2</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>0,3</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>0,4</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>0,5</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>0,6</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>0,01</td>
<td>0,67</td>
<td>0,33</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>0,05</td>
<td>0,13</td>
<td>0,87</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>0,1</td>
<td>0,01</td>
<td>0,99</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>0,2</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>0,3</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>0,4</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>0,5</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>0,6</td>
<td>0,00</td>
<td>1,00</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Tabela 4 fornece intervalos de confiança de 95% na probabilidade do evento para vários números de eventos observados em uma faixa de tamanhos de amostra de 10-40 (por exemplo, de crianças infectadas com HIV adquirido in utero tratadas muito precocemente).

Por exemplo, se a remissão do HIV for observada em 1 de 30 (15) crianças em alto risco infectadas com HIV adquirido in utero tratadas muito precocemente, com base no intervalo de confiança de 95%, esses dados serão consistentes com uma probabilidade de remissão entre 0,00 e 0,17 (0,32). Esse intervalo de confiança também é relevante se não há remissões observadas. Notavelmente, a ausência de remissões em 30 (15) crianças em alto risco infectadas com HIV adquirido in utero tratadas muito precocemente é consistente com uma probabilidade de remissão de 0 a 0,12 (0,22).

Outro parâmetro de interesse é a probabilidade de cumprir os critérios de interrupção da TAR (elegibilidade para a entrada na Etapa 3) entre as crianças infectadas com HIV adquirido in utero da Coorte 1. Espera-se que a probabilidade seja maior do que a remissão do HIV entre os lactentes infectados com HIV adquirido in utero tratados muito precocemente (Coorte 1). Se, por exemplo, 10 das 30 crianças infectadas com HIV adquirido in utero da Coorte 1 cumprirem os critérios de interrupção do tratamento, o intervalo de confiança de 95% será de 0,17 a 0,53. Novamente, para esse evento, a observação de nenhuma criança que cumpra os critérios para a interrupção da TAR entre 30 (15) crianças infectadas com HIV adquirido in utero da Coorte 1 é consistente com a probabilidade de cumprir os critérios de 0 a 0,12 (0 a 0,22).

Também é de interesse a probabilidade de remissão entre as crianças que interrompem a TAR. A Error! Reference source not found. demonstra que, com base no intervalo de confiança de 95%, a observação de 0 de 10 remissões entre as crianças que interrompem a TAR é consistente com uma probabilidade de remissão variando de 0 a 0,31.
Tabela 4: Intervalo de confiança (IC) de 95% para a probabilidade de um evento (por exemplo, remissão do HIV) com tamanhos de amostra (e números de eventos) de 10-40
(por exemplo, crianças infectadas com HIV adquirido in utero da Coorte 1)

<table>
<thead>
<tr>
<th>N amostra da amostra</th>
<th>N de eventos</th>
<th>Proporção com um evento</th>
<th>Limite inferior do IC de 95%</th>
<th>Limite superior do IC de 95%</th>
<th>Largura</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>10</td>
<td>0</td>
<td>0.00</td>
<td>0.00</td>
<td>0.31</td>
<td>0.31</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>1</td>
<td>0.10</td>
<td>0.00</td>
<td>0.45</td>
<td>0.44</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>5</td>
<td>0.50</td>
<td>0.19</td>
<td>0.81</td>
<td>0.63</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>10</td>
<td>1.00</td>
<td>0.69</td>
<td>1.00</td>
<td>0.31</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0</td>
<td>0.00</td>
<td>0.00</td>
<td>0.22</td>
<td>0.22</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>1</td>
<td>0.07</td>
<td>0.00</td>
<td>0.32</td>
<td>0.32</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>5</td>
<td>0.33</td>
<td>0.12</td>
<td>0.62</td>
<td>0.50</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>10</td>
<td>0.67</td>
<td>0.38</td>
<td>0.88</td>
<td>0.50</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>15</td>
<td>1.00</td>
<td>0.78</td>
<td>1.00</td>
<td>0.22</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>0</td>
<td>0.00</td>
<td>0.00</td>
<td>0.17</td>
<td>0.17</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>1</td>
<td>0.05</td>
<td>0.00</td>
<td>0.25</td>
<td>0.25</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>5</td>
<td>0.25</td>
<td>0.09</td>
<td>0.49</td>
<td>0.40</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>10</td>
<td>0.50</td>
<td>0.27</td>
<td>0.73</td>
<td>0.46</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>15</td>
<td>0.75</td>
<td>0.51</td>
<td>0.91</td>
<td>0.40</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>20</td>
<td>1.00</td>
<td>0.83</td>
<td>1.00</td>
<td>0.17</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0</td>
<td>0.00</td>
<td>0.00</td>
<td>0.14</td>
<td>0.14</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>1</td>
<td>0.04</td>
<td>0.00</td>
<td>0.20</td>
<td>0.20</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>5</td>
<td>0.20</td>
<td>0.07</td>
<td>0.41</td>
<td>0.34</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>10</td>
<td>0.40</td>
<td>0.21</td>
<td>0.61</td>
<td>0.40</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>15</td>
<td>0.60</td>
<td>0.39</td>
<td>0.79</td>
<td>0.40</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>20</td>
<td>0.80</td>
<td>0.59</td>
<td>0.93</td>
<td>0.34</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>25</td>
<td>1.00</td>
<td>0.86</td>
<td>1.00</td>
<td>0.14</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>0</td>
<td>0.00</td>
<td>0.00</td>
<td>0.12</td>
<td>0.12</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>1</td>
<td>0.03</td>
<td>0.00</td>
<td>0.17</td>
<td>0.17</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>5</td>
<td>0.17</td>
<td>0.06</td>
<td>0.35</td>
<td>0.29</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>10</td>
<td>0.33</td>
<td>0.17</td>
<td>0.53</td>
<td>0.36</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>15</td>
<td>0.50</td>
<td>0.31</td>
<td>0.69</td>
<td>0.37</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>20</td>
<td>0.67</td>
<td>0.47</td>
<td>0.83</td>
<td>0.36</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>25</td>
<td>0.83</td>
<td>0.65</td>
<td>0.94</td>
<td>0.29</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>30</td>
<td>1.00</td>
<td>0.88</td>
<td>1.00</td>
<td>0.12</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>0</td>
<td>0.00</td>
<td>0.00</td>
<td>0.10</td>
<td>0.10</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>1</td>
<td>0.03</td>
<td>0.00</td>
<td>0.15</td>
<td>0.15</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>5</td>
<td>0.14</td>
<td>0.05</td>
<td>0.30</td>
<td>0.25</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>10</td>
<td>0.29</td>
<td>0.15</td>
<td>0.46</td>
<td>0.32</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>15</td>
<td>0.43</td>
<td>0.26</td>
<td>0.61</td>
<td>0.34</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>20</td>
<td>0.57</td>
<td>0.39</td>
<td>0.74</td>
<td>0.34</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>25</td>
<td>0.71</td>
<td>0.54</td>
<td>0.85</td>
<td>0.32</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>30</td>
<td>0.86</td>
<td>0.70</td>
<td>0.95</td>
<td>0.25</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>35</td>
<td>1.00</td>
<td>0.90</td>
<td>1.00</td>
<td>0.10</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>0</td>
<td>0.00</td>
<td>0.00</td>
<td>0.09</td>
<td>0.09</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>1</td>
<td>0.03</td>
<td>0.00</td>
<td>0.13</td>
<td>0.13</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>5</td>
<td>0.13</td>
<td>0.04</td>
<td>0.27</td>
<td>0.23</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>10</td>
<td>0.25</td>
<td>0.13</td>
<td>0.41</td>
<td>0.29</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>15</td>
<td>0.38</td>
<td>0.23</td>
<td>0.54</td>
<td>0.31</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>20</td>
<td>0.50</td>
<td>0.34</td>
<td>0.66</td>
<td>0.32</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>25</td>
<td>0.63</td>
<td>0.46</td>
<td>0.77</td>
<td>0.31</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>30</td>
<td>0.75</td>
<td>0.59</td>
<td>0.87</td>
<td>0.29</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>35</td>
<td>0.88</td>
<td>0.73</td>
<td>0.96</td>
<td>0.23</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>40</td>
<td>1.00</td>
<td>0.91</td>
<td>1.00</td>
<td>0.09</td>
</tr>
</tbody>
</table>
8.4.2 Tamanho da amostra para a Coorte 2

Até 32 lactentes que estejam recebendo o Regime 1L serão inscritos na Coorte 2 no âmbito da versão 1.0, e até 15 lactentes que estejam recebendo o Regime 2R serão inscritos na Coorte 2 no âmbito da versão 2.0. As tabelas acima fornecem informações sobre a precisão para estimar probabilidades de eventos dentro do intervalo desses tamanhos de amostras.

8.4.3 Acréscimo

O acréscimo de lactentes em alto risco na Coorte 1 dependerá da identificação de lactentes em alto risco. Assumindo que a taxa de acréscimo da versão 1.0 continuará em um número similar de centros, a equipe antecipa a inscrição de 150 a 200 lactentes por ano quando os centros estiverem ativados para a versão 2.0. Estima-se que o tamanho da amostra alvo para a versão 2.0 seja alcançado no prazo de 3 anos (contados a partir da data da primeira inscrição no âmbito do protocolo versão 2.0).

8.5 Monitoramento

Um plano de monitoramento completo do estudo com detalhes mais específicos foi preparado antes do estudo ser aberto para acréscimos no âmbito do protocolo versão 1.0 e será atualizado conforme necessário para o protocolo versão 2.0.

8.5.1 Acréscimo antecipado

O acréscimo para este estudo será monitorado pela liderança do IMPAACT de acordo com os procedimentos operacionais padrão. A equipe avaliará trimestralmente as barreiras ao acréscimo, se houver alguma, depois que a maioria dos centros receber aprovação para a versão atualizada do protocolo. Inicialmente, a equipe monitorará a ativação de centros para iniciar o protocolo de trimestral e garantirá que o número de centros participantes seja suficiente para completar o estudo. Se menos da metade dos centros IMPAACT elegíveis for ativada em até 12 meses após o protocolo ser aberto para acréscimo sob a Versão 2.0, a equipe reavaliará a viabilidade do protocolo, examinará as razões pelas quais os centros não foram ativados e provavelmente alterará o protocolo em conformidade. Quando metade dos centros elegíveis do IMPAACT estiver ativada no âmbito da versão 2.0, a equipe avaliará trimestralmente as barreiras ao acréscimo, se houver alguma. Se menos de 100 crianças forem inscritas em até 12 meses após a metade de todos os centros IMPAACT elegíveis terem aberto a inscrição, a equipe identificará e abordará as razões da falta de provisão.

8.5.2 Monitoramento de rotina

O CMC fará telefonemas recorrentes para garantir que seus membros estejam cientes dos problemas em curso sobre a condução do estudo. O CMC acompanhará cuidadosamente a segurança. Relatórios de segurança e toxicidade resumindo dados laboratoriais e clínicos do banco de dados do estudo (dados laboratoriais e de CRFs) serão revisados regularmente pelo CMC.

Além das revisões periódicas de toxicidade realizadas pelo CMC, o estudo será monitorado a cada 12 meses ou em um cronograma especificado por um Comitê de Monitoramento do Estudo (SMC) independente, de acordo com os procedimentos padrão do IMPAACT. Os possíveis problemas de segurança que surgirem a partir das revisões do CMC serão levados ao conhecimento do SMC.
8.5.3 Monitoramento provisório pelo SMC

Nas revisões programadas, o SMC revisará a conduta do estudo, incluindo o acréscimo, a retenção e a segurança. Esta revisão será realizada pelo menos a cada 12 meses ou em um cronograma especificado pelo SMC. Os dados primários do resultado de segurança serão revistos, bem como descontinuações permanentes de ARVs por razões de segurança.

Além disso, o SMC revisará a proporção de lactentes da Coorte 1 identificados como infectados com HIV adquirido in utero e as proporções de crianças infectadas com HIV adquirido in utero que cumprem os critérios de interrupção da TAR para avaliar as suposições de cálculos de tamanhos de amostras e fornecer informações sobre quaisquer ajustes propostos aos tamanhos de amostras.

Os cenários em que um ajuste de tamanho da amostra pode ser considerado incluem:

Aumentar o número de lactentes a serem inscritos: isso pode ocorrer se a proporção de lactentes da Coorte 1 com infecção adquirida in utero ou a proporção de lactentes que cumprem os critérios de interrupção da TAR é menor que o suposto.

Além das revisões regulares agendadas do SMC, o SMC poderá fazer uma revisão ad hoc sobre segurança, interrupção de TAR ou motivos relacionados à reintrodução de TAR.

8.5.3.1 Orientação para o monitoramento do acréscimo

Se até três anos após o estudo ter sido aberto ao acréscimo no âmbito da versão 2.0 menos de 20 lactentes infectados com HIV tiverem sido inscritos na Coorte 1 na versão 2.0 (por exemplo, devido a desafios relacionados à identificação e inscrição de pares mães-lactentes em alto risco ou devido à taxa de transmissão do HIV inferior à antecipada), o SMC avaliará a inutilidade do alcance do tamanho de amostra desejado para essa coorte, ou a equipe poderá buscar orientação com a liderança do IMPAACT e DAIDS sobre a continuidade do acréscimo nessa coorte ou em todo o estudo.

8.5.3.2 Diretrizes para acionar uma revisão de segurança

Os desencadeadores para revisões de segurança exigirão que se avalie a relação do medicamento com o evento. A relação será baseada em relatórios do centro e julgamento pelo CMC. Os acionadores de revisão de segurança ad hoc serão baseados nos dados combinados entre ambas as coortes.

Para todos os lactentes
Todos os lactentes (até a infecção por HIV ser confirmada, incluindo lactentes infectados e não infectados pelo HIV): a proporção de lactentes que descontinuaram permanentemente qualquer ARV devido à uma toxicidade possível, provável ou definitivamente relacionada ou que apresentam um resultado de segurança conforme definido na Seção 8.2.2.1 Eventos adversos de Grau 3 ou superior possível, provável ou definitivamente relacionados a qualquer componente do regime do estudo. Esses resultados serão baseados em dados coletados através de CRFs. A relação será baseada em relatórios do centro com julgamento pelo CMC. serão monitorados. Uma revisão do SMC sobre a segurança será feita se, depois de 30 lactentes inscritos:
• Esta proporção for ≥ 0,10 para eventos não hematológicos.
• Esta proporção for ≥ 0,20 para eventos hematológicos.

Do mesmo modo, entre todos os recém-nascidos, a mortalidade será monitorada. Uma revisão da SMC será acionada se ocorrer qualquer morte que seja possível, provável ou definitivamente relacionada a qualquer ARV.

A inscrição no estudo será suspensa se algum dos acionadores listados acima para todos os lactentes estiver presente, dependendo do resultado da revisão do SMC.

Para os lactentes infectados com HIV
Lactentes infectados com HIV: Uma revisão de segurança do SMC será acionada se dois dos seguintes itens ocorrerem entre os lactentes que estão recebendo um determinado regime (ou seja, Regime 1L, 2R ou 2RV):

a) evento de risco à vida avaliado como possível, provável ou definitivamente relacionado a um ARV diferente de um NRTI OU
b) evento de risco à vida avaliado como possível, provável ou definitivamente relacionado ao VRC01 OU
c) descontinuação permanente de um ARV diferente de um NRTI para toxicidade avaliada como possível, provável ou definitivamente relacionada a esse ARV OU
d) descontinuação permanente do VRC01 devido à toxicidade avaliada como possível, provável ou definitivamente relacionada ao VRC01

Se os acionadores listados acima para os lactentes infectados com HIV estiverem presentes com base na ocorrência de dois eventos não hematológicos (entre lactentes que estão recebendo um determinado regime), a inscrição no estudo será pausada até o resultado da revisão do SMC. Caso contrário, o CMC determinará se suspenderá ou continuará o acréscimo até o resultado da revisão do SMC.

Nota: no âmbito do protocolo versão 1.0, o SMC optou por revisar os eventos acionadores hematológicos para lactentes infectados com HIV periodicamente em vez de ad hoc conforme ocorreram os eventos. A mesma abordagem poderá ser adotada no âmbito do protocolo versão 2.0, se solicitado pelo SMC.

Depois que um acionador de segurança para lactentes infectados com HIV tiver sido cumprido e a revisão necessária do SMC tiver sido realizada, o limite para os acionadores futuros será redefinido (ou seja, os dois eventos que acionaram uma revisão de segurança não serão contados novamente como acionadores em revisões futuras).

Uma revisão do SMC também será acionada com base na proporção de lactentes infectados com HIV que vivenciam os eventos listados acima. Uma revisão será acionada se, após 30 indivíduos infectados com HIV tiverem sido inscritos:

• Esta proporção for ≥ 0,20 para eventos não hematológicos.
• Esta proporção for ≥ 0,30 para eventos hematológicos.
8.5.3.3 Diretriz para acionar uma revisão de interrupção de TAR devido a rebote viral

As diretrizes para uma revisão serão aplicadas separadamente por versão da inscrição (Regime 1L separadamente de 2R + 2RV combinados). Se 10 das 10 primeiras crianças na Etapa 3 que interrompem a TAR apresentarem rebote viral no prazo de 48 semanas, a interrupção da TAR será suspensa para uma revisão ad hoc do SMC para avaliar a direção futura para este protocolo (a inscrição no estudo não será suspensa). As diretrizes de suspensão da interrupção de TAR não são especificadas se menos de 10 crianças deixarem de tomar o TAR.

Dado o pequeno tamanho das amostras, as informações disponíveis para tomar decisões com base nessa diretriz serão imperfeitas. A equipe não acredita que o rebote viral seja uma questão de segurança, e a preocupação aqui é saber se a probabilidade de remissão é baixa. Um erro de aplicação desta diretriz de pausa poderia ocorrer se a diretriz for cumprida quando a verdadeira probabilidade de remissão de HIV ainda é aceitável (não muito baixa). Tabela 5 mostra a probabilidade de que a diretriz para pausar a interrupção de TAR será cumprida sob uma gama de probabilidades verdadeiras hipotéticas de rebote.
Tabela 5: Probabilidade de cumprir as diretrizes para pausar a interrupção de TAR para uma revisão ad hoc do SMC sob uma gama de probabilidades verdadeiras hipotéticas de rebote

Diretriz = primeiras 10 de 10 crianças exibem rebote viral no prazo de 48 semanas após a interrupção da TAR

<table>
<thead>
<tr>
<th>Probabilidade verdadeira de rebote (P)</th>
<th>Probabilidade verdadeira de remissão (1-P)</th>
<th>Probabilidade de cumprir a diretriz de pausa para revisão do SMC</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0,30</td>
<td>0,70</td>
<td>&lt;0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>0,50</td>
<td>0,50</td>
<td>0,001</td>
</tr>
<tr>
<td>0,70</td>
<td>0,30</td>
<td>0,03</td>
</tr>
<tr>
<td>0,80</td>
<td>0,20</td>
<td>0,11</td>
</tr>
<tr>
<td>0,90</td>
<td>0,10</td>
<td>0,35</td>
</tr>
<tr>
<td>0,95</td>
<td>0,05</td>
<td>0,60</td>
</tr>
<tr>
<td>0,99</td>
<td>0,01</td>
<td>0,90</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Por exemplo, a probabilidade de cumprir a diretriz para pausar a interrupção de TAR será de 0,11 se a probabilidade verdadeira de rebote da carga viral for de 0,80 (probabilidade de remissão tão alta quanto 0,20). Se a probabilidade verdadeira de rebote da carga viral for alta, por exemplo, de 0,99, a probabilidade de cumprir a diretriz para pausar a interrupção de TAR será de 0,90.

8.5.3.4 Diretriz para acionar uma revisão da interrupção de TAR devido à falta de ressupressão entre as crianças que têm rebote viral após a interrupção da TAR

As diretrizes para desencadear uma revisão serão aplicadas separadamente para cada coorte. Se 5 crianças não ressuprimirem (< 200 cópias/ml confirmado) por 12 semanas após a reintrodução da TAR, a interrupção da TAR será suspensa nessa coorte para uma revisão ad hoc do SMC para avaliar a direção futura deste protocolo (a inscrição no estudo não será suspensa).

8.5.3.5 Considerações se for observada remissão do HIV

Se for observada remissão, a inscrição para o tamanho da amostra projetada e o acompanhamento serão mantidos a fim de quantificar a probabilidade de remissão, para estudar a generalização dos resultados e para identificar os principais parâmetros que precisam ser monitorados para alcançar a remissão. A equipe discutirá continuamente a respeito e solicitará a contribuição do SMC em relação à divulgação pública das informações sobre a(s) remissão(ões) neste protocolo. Outros dados auxiliares, tais como resultados de PK, podem ser publicados conforme necessário antes da conclusão de acompanhamento.

8.6 Análises

As análises serão realizadas separadamente para lactentes infectados com HIV adquirido in utero de cada coorte (Coorte 1 e Coorte 2), bem como por regime contendo LPV/r e contendo RAL (2R e 2RV combinados). A análise primária será baseada na Coorte 1. Análises secundárias serão realizadas dentro do método de alimentação e por regime (regime contendo LPV/r, e cada regime contendo RAL).

Este é um estudo exploratório de fase I/II de prova de conceito. A análise primária será composta de estatística descritiva. Os resumos de dados fornecerão estimativas pontuais com os correspondentes intervalos de confiança de 95% para os parâmetros de interesse. Por exemplo, a
proporção de recém-nascidos infectados com HIV adquirido in utero da Coorte 1 que cumprem a definição de remissão do HIV será fornecida juntamente com um intervalo de confiança de 95% nessa probabilidade. Por esse resultado, as crianças que descontinuarem o acompanhamento do estudo antes da conclusão do estudo serão tratadas como não tendo alcançado a remissão. Análises complementares avaliarão a sensibilidade dos resultados para diferentes abordagens para lidar com dados faltantes.

Tabelas de resumo, figuras ou listagens serão fornecidas para as principais medições secundárias de resultados de elegibilidade para a interrupção da TAR, resultados relacionados à virologia do HIV, incluindo a duração da remissão (tempo até o rebote) e para o resultado de segurança. Estimativas pontuais para os parâmetros de interesse serão apresentadas, juntamente com intervalos de confiança de 95%.

Os dados de segurança serão resumidos para 3 grupos em cada regime (regime contendo LPV/r e cada regime contendo RAL): a) todos os lactentes até o momento em que a infecção por HIV é confirmada; b) lactentes não infectados pelo HIV; c) lactentes infectados com HIV adquirido in utero.

Um plano de análise estatística detalhado descrevendo análises dos dados do estudo, tanto maternos quanto infantis, será desenvolvido separadamente.

9.0 PLANO DE FARMACOLOGIA CLÍNICA

9.1 Objetivos farmacológicos

- Descrever as exposições a RAL e VRC01 em recém-nascidos e lactentes pequenos.

Uma avaliação preliminar da dose de NVP foi concluída no âmbito do protocolo versão 1.0; com base nesta avaliação, a dose de 6 mg/kg foi determinada como sendo a dose ideal para recém-nascidos a termo e lactentes neste estudo. Análises PK populacionais adicionais de NVP, LPV e RTV serão realizadas usando amostras de sangue seco (DBS) coletadas no âmbito do protocolo versão 1.0, conforme descrito na versão 1.0 do protocolo.

O restante desta seção descreve as análises planejadas para descrever as exposições a RAL e VRC01 com base em amostras coletadas de lactentes que estão recebendo o Regime 2R e o Regime 2RV no âmbito do protocolo versão 2.0.

9.2 Dados primários e secundários

9.2.1 RAL

Serão coletadas amostras de sangue total para quantificação de RAL no plasma na Semana 1 da Etapa 1, Semana 2 da Etapa 1 (se ainda estiver em tratamento com RAL), entrada na Etapa 2, Semana 1 da Etapa 2, Semana 2 da Etapa 2 e Semana 4 da Etapa 2. Na Etapa 1, o tamanho esperado da amostra combinada para os Regimes 2R e 2RV é 430; na Etapa 2, o tamanho esperado da amostra combinada é de 45.

9.2.2 VRC01
Amostras de sangue total serão coletadas para a quantificação de VRC01 no plasma na Semana 1 da Etapa 1, entrada na Etapa 2 e nas Semanas 4, 8, 12, 16, 20 e 24 da Etapa 2. Na entrada na Etapa 2 e na Semana 4 e Semana 8 da mesma etapa, as amostras serão coletadas antes da administração do VRC01. Na Etapa 1, o tamanho esperado da amostra para o Regime 2RV é de 215; na Etapa 2, o tamanho esperado da amostra é de 15.

9.3 Análise laboratorial e relatórios

Amostras de plasma para a determinação da concentração de RAL e VRC01 serão coletadas, armazenadas e posteriormente enviadas para laboratórios designados para exames em lote. Todas as amostras serão registradas no Sistema de gestão de dados laboratoriais. Os dados coletados nos CRFs PK serão fornecidos aos farmacologistas para análise pelo Centro de gestão de dados. Esses dados incluem a idade gestacional no nascimento, idade pós-natal, sexo, peso corporal atual, altura atual, dose, data e hora das doses atuais e mais recentes, data e horários de coletas de amostras e todos os comentários relevantes nos CRFs PK.

9.4 Desenho do estudo, modelagem e análise de dados

9.4.1 RAL

As amostras para a quantificação de RAL serão coletadas conforme descrito acima. Em cada momento, o sangue total será coletado, processado para o plasma e congelado para exames em lote. O valor da dose anterior, a data/hora da dose e a data/hora da coleta da amostra serão registrados, bem como outras covariáveis. Como um trabalho anterior de modelagem de RAL foi feito para o IMPAACT P1110, as simulações do modelo de P1110 serão comparadas às concentrações de RAL no P1115. Os dados do P1115 serão comparados diretamente às curvas simuladas de concentração-tempo do 10º, 25º, 50º, 75º e 90º percentis, usando o mesmo regime de dosagem, para determinar quão bem os dados do P1115 se comparam aos conjuntos de dados robustos previamente coletados. Essa abordagem não produzirá parâmetros PK individuais para RAL em P1115, mas indicará o quão bem os dados de concentração se comparam (por exemplo, maior ou menor ou similar) aos dados anteriores.

9.4.2 VRC01

As amostras para a quantificação de VRC01 serão coletadas conforme descrito acima. Em cada momento, o sangue total será coletado, processado para o plasma e congelado para exames em lote. O valor da dose anterior, a data/hora da dose e a data/hora da coleta da amostra serão registrados, bem como outras covariáveis. Os dados PK do VRC01 esperados deste estudo são muito escassos para uma análise padrão não compartimental completa. A constante da taxa de eliminação, $\lambda z$ e a meia-vida associada serão estimadas a partir da porção terminal da concentração de log VRC01 versus o perfil de tempo. Como o número total de participantes do P1115 que contribuem com os dados de concentração de VRC01 é muito pequeno para uma análise populacional independente, as concentrações observadas de P1115 serão comparadas àquelas previstas pelo modelo PK do estudo P1112 da IMPAACT. Simulações serão geradas com base na dosagem nos parâmetros PK do P1115 e P1112. As concentrações observadas de VRC01 em P1115 serão diretamente comparadas às curvas simuladas de concentração-tempo do 10º, 25º, 50º, 75º e 90º percentis do modelo PK do P1112.

Além disso, será realizada uma análise PK de população aninhada que combina os dados PK brutos de VRC01 do P1115 e P1112. Um modelo PK de dois compartimentos será empregado usando o programa de computador NONMEM. A análise da população irá gerar estimativas para...
os volumes de distribuição aparentes inicial e final (V1/F e V2/F), eliminação intercompartimental (Q/F), CL/F e constante da taxa de absorção, KA. O peso corporal será considerado uma covariável relevante e incluído no modelo. Dado o pequeno número de participantes, a análise PK da população incluirá apenas uma análise limitada de covariáveis exploratórias para avaliar os fatores clínicos como efeitos fixos associados à PK do VRC01. Especificamente, a dose (20 mg/kg versus 40 mg/kg), o estudo (P1112 versus P1115) e a idade pós-natal serão avaliados como potenciais efeitos fixos em F, CL e V1/V2.

A seleção do modelo PK da população final será baseada nas alterações na função objetiva e graficamente por gráficos de compatibilidade de correspondência (goodness of fit). Os parâmetros finais do modelo de população serão avaliados usando bootstrapping para gerar ICs de 95% para estimativas de parâmetros e por verificação preditiva posterior visual. Podem ser geradas estimativas Bayesinas post-hoc empíricas dos parâmetros PK individuais dos participantes do P1115. Simulações de Monte Carlo usando os parâmetros da população e sua variabilidade serão usadas para caracterizar a distribuição das concentrações de VRC01 do regime de dosagem de VRC01 do P1115.

10.0 PARTICIPANTES HUMANOS

10.1 Comitê de Revisão Institucional/Comitê de Ética em Pesquisa e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Este protocolo, TCLEs (consulte o ANEXO IV), e quaisquer modificações subsequentes devem ser revisados e aprovados pelos CRIs/CEs e outros ERs responsáveis pela supervisão do estudo. Para que as crianças participem deste estudo, as mães devem estar disponíveis, dispostas e capazes de fornecer o termo de consentimento livre e esclarecido por escrito para a participação tanto da mãe quanto do filho no estudo. Para os lactentes elegíveis para a Etapa 1 (Coorte 1), primeiro será obtido o termo de consentimento livre e esclarecido para a participação nessa etapa. Separadamente, para os lactentes elegíveis para participar da Etapa 2 (Coorte 1 ou Coorte 2), um termo de consentimento livre e esclarecido será obtido para essa etapa. Para os lactentes elegíveis para a Etapa 3, um termo de consentimento livre e esclarecido separado será obtido para a Etapa 3 e a Etapa 4 (consulte a Seção Avaliação para determinar a elegibilidade para a interrupção do tratamento para obter uma descrição das informações a serem discutidas com mães/pais/responsáveis legais de crianças consideradas elegíveis para a Etapa 3 antes da interrupção da TAR). Cópias dos TCLEs serão oferecidas à mãe/pai/responsável legal.

Cada centro que é financiado pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA (DHHS) e segue o Código de Regulamentos Federais dos Estados Unidos, Título 45 - Bem-Estar Público, Parte 46 - Proteção de Seres Humanos em Pesquisas (também conhecida como Regra Comum) deve ter, nas respectivas dependências, registros de um plano para detectar e tratar qualquer alteração na guarda legal de participantes pediátricos e determinar a necessidade de consentimento de um representante legalmente autorizado (LAR), e não somente o do pai ou mãe detentor da guarda da criança. Esse plano incluirá a forma como o centro determinará o início e o fim da necessidade de envolvimento de um representante legalmente autorizado e com que frequência o LAR deve assinar novamente o termo de consentimento. O plano deve seguir todas as diretrizes do CRI/CE, local, estadual, nacional e/ou do país anfitrião. A confirmação da existência desse plano no centro deve ser enviada juntamente com os materiais de registro do protocolo.
10.2 Documentos fonte e essenciais e acesso a dados fonte

Os centros do estudo devem estar em conformidade com as políticas da DAIDS sobre Requisitos para documentos essenciais em centros de pesquisa clínica conduzindo estudos clínicos patrocinados pela DAIDS e Requisitos para documentação fonte em estudos clínicos patrocinados pela DAIDS. Em sua política sobre Requisitos para o manual de procedimentos operacionais, a DAIDS exige que os centros estabeleçam POPs para manter documentos fonte e essenciais em conformidade com essas políticas. Os POPs do centro devem ser atualizados e/ou complementados, conforme necessário, para descrever as funções, responsabilidades e procedimentos para este estudo, e os POPs do local devem ser seguidos durante todo o estudo.

De acordo com a política da DAIDS sobre Armazenamento e retenção de registros de pesquisa clínica, os registros do estudo devem ser armazenados de modo a garantir privacidade, confidencialidade, segurança e acessibilidade durante a realização do estudo e após o término do estudo. Os registros devem ser mantidos por um período mínimo de três anos após a conclusão do estudo. De acordo com a norma 21 CFR 312.62, os registros devem ser mantidos por dois anos após a data em que uma solicitação de comercialização é aprovada para um ou mais dos produtos do estudo para a indicação para a qual é avaliado neste estudo; ou, se nenhuma solicitação for apresentada, ou se a solicitação não for aprovada para essa indicação, os registros deverão ser mantidos por dois anos após o estudo ter sido descontinuado e a FDA notificada.

Todos os registros do estudo devem ser acessíveis para inspeção, monitoramento e/ou auditoria durante e após a realização do estudo por representantes autorizados dos patrocinadores do estudo e seus monitores contratados, IMPAACT, Merck Research Laboratories, Vaccine Research Center, FDA, Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA, autoridades regulatórias de medicamentos do centro, CRIs/CEs do centro e outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais. Os registros devem ser mantidos no centro durante o período de implementação do estudo; depois disso, instruções para o armazenamento fora do local podem ser fornecidas pelo NIAID ou NICHD. Nenhum registro do estudo pode ser removido para um local fora do centro ou destruído antes de receber a aprovação do NIAID ou do NICHD.

10.3 Confidencialidade do participante

Os procedimentos do estudo serão conduzidos em particular, e todos os esforços serão feitos para proteger a privacidade e a confidencialidade do participante na medida do possível. As informações do participante não serão divulgadas sem permissão por escrito, exceto quando necessário para revisão, monitoramento e/ou auditoria. Se forem tiradas fotografias das reações observadas, precauções padrão serão tomadas para assegurar que a privacidade e a confidencialidade dos participantes sejam protegidas.

Todas as informações relacionadas ao estudo serão armazenadas com segurança. Os registros de pesquisa dos participantes serão armazenados em áreas bloqueadas com acesso limitado à equipe do estudo. Todas as amostras de laboratório, CRFs e outros documentos que podem ser transmitidos para fora do centro (por exemplo, formulários de relatório de EAE, fotografias de reações observadas) serão identificados apenas pelo IDP. Da mesma forma, as comunicações entre a equipe do estudo e os membros da equipe do protocolo em relação aos participantes individuais identificarão os participantes apenas por meio do IDP.

Os centros do estudo são encorajados, mas não obrigados pelas políticas da DAIDS, a armazenar os registros do estudo que contêm nomes de participantes ou outros identificadores pessoais.
separadamente dos registros identificados pelo IDP. Todos os bancos de dados locais devem ser protegidos com sistemas de acesso protegidos por senha. Listas, diários de registros, agendas e quaisquer outros documentos que vinculem os números IDP a informações de identificação pessoal devem ser armazenados em um local separado e trancado em uma área com acesso limitado.

Além do exposto acima, um Certificado de confidencialidade foi obtido para este estudo do DHHS dos EUA. Este certificado protege a equipe do estudo de ser obrigada a divulgar informações relacionadas ao estudo por quaisquer procedimentos civis, criminais, administrativos, legislativos ou outros locais, estaduais ou federais nos EUA. Portanto, ele serve para proteger a identidade e a privacidade dos participantes do estudo. Como o certificado não pode ser aplicado fora dos EUA, ele se aplica apenas aos centros e participantes dos EUA.

10.4 Descontinuação do estudo

O estudo pode ser descontinuado a qualquer momento pelos patrocinadores, IMPAACT, autoridades governamentais ou regulatórias ou CRIs/CEs do centro.

10.5 Acesso pós-estudo aos agentes do estudo

Dois agentes dos regimes do estudo, VRC01 e RAL, serão fornecidos neste estudo.

Este estudo fornecerá informações sobre a segurança e a atividade antiviral do VRC01 como parte de um regime de TAR intensivo precoce. Com base nos resultados deste estudo, outros estudos poderão ser realizados no futuro para melhor caracterizar a segurança e a eficácia do VRC01 para esta população. Antes da conclusão desses estudos, a eficácia do VRC01 e sua relação risco-benefício para essa população permanece desconhecida; portanto, o VRC01 poderá não estar disponível imediatamente após a conclusão deste estudo. Caso estudos futuros demonstrem benefício clínico do uso do VRC01, o VRC pretende desenvolver o produto (ou outros produtos relacionados) para que ele possa ser disponibilizado para indicações apropriadas.

Atualmente, a formulação para comprimidos mastigáveis/dispersíveis de RAL está registrada nos seguintes países: Argentina, Brasil, Quênia, África do Sul, Malauí, Estados Unidos, Tanzânia, Tailândia e Zimbábue. No Haiti e em Uganda, a formulação de comprimidos mastigáveis não está atualmente registrada, mas pode ser obtida por meio de solicitação de uma licença de importação do Ministério da Saúde. Embora as formulações pediátricas de RAL ainda não estejam amplamente disponíveis nos programas de tratamento do HIV do setor público em todo o mundo, espera-se que a disponibilidade aumente à medida que este estudo é conduzido. Como tal, espera-se que os lactentes infectados com HIV que possam se beneficiar do uso do RAL durante o estudo possam ter acesso ao RAL de programas locais de cuidados e tratamento do HIV quando a participação no estudo terminar. Se o RAL não estiver disponível localmente por meio desses programas, a Merck Research Laboratories e/ou seus parceiros farão todos os esforços para fornecer o RAL aos participantes (anteriores) do estudo por meio de mecanismos diferentes do estudo, até que o RAL esteja disponível localmente. Apesar dos esforços da empresa, no entanto, o acesso pós-estudo ao RAL não pode ser garantido. Para qualquer lactente que não consiga acessar o RAL via programas locais de atendimento e tratamento do HIV ou através de outros mecanismos diferentes do estudo, não são esperadas consequências adversas ao mudar para um regime alternativo quando a participação no estudo terminar.

11.0 PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA
Todas as apresentações e publicações dos dados coletados neste estudo são regidas pelas políticas do IMPAACT, que estão disponíveis no Manual de procedimentos da IMPAACT.

12.0 **CONTENÇÃO DE RISCOS BIOLÓGICOS**

Como a infecção pelo HIV e por outros patógenos de transmissão sanguínea pode ocorrer pelo contato com agulhas, sangue e hemoderivados contaminados, precauções adequadas no manuseio de sangue e secreções serão empregadas por toda a equipe, durante a coleta de sangue e o transporte e manuseio de todas as amostras deste estudo, conforme as recomendações atuais dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, NIH e outras agências aplicáveis. Todas as amostras serão enviadas usando embalagens que cumpram os requisitos especificados pela Regulamentação de mercadorias perigosas da Associação Internacional de Transportes Aéreos (IATA) para UN 3373, Substância biológica, Categoria B e Instruções de embalagem 650; para UN 2814, Substâncias biológicas, Categoria A e Instruções de embalagem 620 se isolados de cultura forem obtidos para este estudo; e o rótulo variado de Classe 9, UN 1845 com o peso líquido (kg) de gelo seco de acordo com as Instruções de embalagem 904.

13.0 **REFERÊNCIAS**


ANEXO I
CRONOGRAMA DE AVALIAÇÕES MATERNAS

<table>
<thead>
<tr>
<th>Mães de todos os lactentes (Não infectadas com HIV e infectadas com HIV)₁</th>
<th>Mães apenas de lactentes infectados com HIV²</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Entrada</strong></td>
<td>Quando é confirmada a infecção na criança (no momento da entrada do lactente na Etapa 2)</td>
</tr>
<tr>
<td>Consentimento livre e esclarecido</td>
<td>X</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**AVALIAÇÕES CLÍNICAS**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>X</th>
<th>X</th>
<th>A cada 6 meses enquanto o lactente está no estudo</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Histórico³⁻⁴</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**LABORATORIAL**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>0-5 ml</th>
<th>3-5 ml</th>
<th>X (abstração do prontuário, se disponível)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Exames confirmatórios de HIV se necessário⁵</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RNA do HIV⁶</td>
<td></td>
<td>10 ml ou 20 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CD4</td>
<td></td>
<td>X (abstração do prontuário, se disponível)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Soro armazenado⁷</td>
<td>5 ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma e as células armazenados⁷</td>
<td>10 ml</td>
<td>10 ou 25 ml</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**VOLUME DE SANGUE TOTAL**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>13-20 ml</th>
<th>15 ou 25 ml</th>
</tr>
</thead>
</table>

Para as mães inscritas na Coorte 1, as avaliações listadas em “Entrada” devem ser realizadas no dia da entrada na Coorte 1, e as avaliações listadas em “Quando o lactente tem sua infecção confirmada” devem ser realizadas no dia da entrada na Etapa 2. Para as mães inscritas na Coorte 2, as avaliações listadas em “Entrada” e em “Quando o lactente tem sua infecção confirmada” devem ser realizadas no dia da entrada na Etapa 2.

1. Mães de lactentes nos quais a infecção por HIV adquirida in utero é excluída serão retiradas do estudo após a consulta de entrada da mãe e a consulta da Semana 12 da Etapa 1 do lactente terem sido concluídas.
2. Mães de lactentes nos quais a infecção por HIV adquirida in utero é confirmada serão acompanhadas a cada 6 meses enquanto o lactente permanecer no estudo.
3. Histórico alvo, incluindo a documentação de infecção por HIV, estágio clínico da OMS, uso de ARV pela mãe (todos os ARVs tomados antes do ingresso no estudo), células T CD4 e resultados de RNA do HIV no último ano (com base na documentação de registro médico disponível), histórico obstétrico, incluindo gestações anteriores e o tipo de parto da gravidez atual, sifilis na gravidez atual (com base na documentação de registro médico disponível) e hepatite ativa no momento da entrada no estudo (com base na documentação de registro médico disponível). Se a documentação de infecção por HIV que cumpra os requisitos da Seção 4.1.1.1 não estiver disponível, o sangue deverá ser coletado para exames adicionais, cumprindo os requisitos do protocolo. Pelo menos um resultado do exame rápido de HIV positivo deve estar disponível antes da entrada, e os resultados confirmatórios que cumpram os requisitos do protocolo devem estar disponíveis no prazo de 10 dias úteis após a entrada do estudo; caso contrário, a mãe e o lactente devem ser retirados do estudo.
4. Histórico de intervalo alvo, incluindo estágio clínico da OMS, uso de ARV pela mãe e abstração de prontuário para células T CD4 e RNA do HIV, se disponível.
5. O RNA do HIV deve ser realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA) no momento da entrada no estudo.
6. O sangue será armazenado (soro, plasma, células) para: RNA do HIV, resistência do HIV ao VRC01 e ao medicamento, subtipo do HIV, sequenciamento e estudos imunológicos que podem incluir a tipagem de HLA, genotipagem de CCR5 delta 32 e polimorfismo de nucleotídeo único para fatores genéticos do hospedeiro relacionados. Para as mães inscritas na Coorte 1, devem ser coletados 10 ml para o plasma armazenado e células no dia da entrada na Etapa 1, e 10 ml adicionais devem ser coletados no dia da entrada na Etapa 2 (se ocorrer a entrada na Etapa 2). Para as mães inscritas na Coorte 2, devem ser coletados 20 ml para o plasma armazenado e células no dia da entrada na Etapa 2.

A menos que especificado de outra forma, as amostras armazenadas são mantidas localmente até que sejam solicitadas pela equipe para envio ao repositório ou ao laboratório de exames centralizado designado para os exames em lote.
### ANEXO II-A
**CRONOGRAMA DE AVALIAÇÕES INFANTIL**
**ETAPA 1**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Entrada na Etapa 1 (≤ 48 horas de vida)</th>
<th>Semana 1 (± 2 dias)</th>
<th>Semana 2* (± 2 dias)</th>
<th>Semana 4* (± 1 semana)</th>
<th>Semana 12* (± 2 semanas)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>CLÍNICA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Histórico¹</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>Exame físico²</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Administração de VRC01³</strong></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Reatogenicidade³</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>LABORATORIAL</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hematologia⁴</td>
<td>0,5 ml</td>
<td>0,5 ml</td>
<td>0,5 ml</td>
<td>0-0,5 ml⁶</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bioquímica⁵</td>
<td>1,0 ml</td>
<td>1,0 ml</td>
<td>1,0 ml</td>
<td>0-1,0 ml⁶</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VIROLOGIA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ácido nucleico HIV⁷</td>
<td>Amostra 1: 1,5-3,0ml</td>
<td>1,5-3,0 ml</td>
<td>1,5-3,0 ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma armazenado e PBMCs⁸</td>
<td>3,0 ml</td>
<td>2,0 ml</td>
<td></td>
<td>1,0 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>CONCENTRAÇÕES DO AGENTE DO ESTUDO</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RAL⁹</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td>0,15 ml¹⁰</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VRC01⁹</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VOLUME DE SANGUE TOTAL</strong></td>
<td>7,5-10,5 ml</td>
<td>3,5 ml</td>
<td>3,15-4,65 ml</td>
<td>0-1,5 ml</td>
<td>2,5-4 ml</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Dia de entrada no estudo = Dia 0 para esse cronograma. A consulta de entrada na Etapa 1 pode ser conduzida como uma consulta dividida; consulte a Seção 6.3.1 para mais informações.

*Os lactentes com infecção por HIV adquirida in utero confirmada (consulte a Seção Avaliação e tratamento inicial de lactentes em alto risco (ETAPA 1)) permanecerão no regime do estudo e entrarão na Etapa 2 (ANEXO II-B) em vez de concluir as consultas da Semana 2, Semana 4 e Semana 12 da Etapa 1. Os lactentes sem infecção por HIV adquirida in utero confirmada concluirão as consultas da Etapa 1 mostradas acima e sairão do estudo após a conclusão da consulta da Semana 12. Esses lactentes descontinuarão o regime do estudo e mudarão para a profilaxia perinatal padrão, de acordo com as diretrizes locais, o mais rápido possível após a exclusão da infecção (o mais tardar na consulta da Semana 2).
1. Na entrada, o histórico deve incluir sexo e raça/etnia; peso corporal, comprimento, circunferência da cabeça e idade gestacional ao nascer (com base na documentação de registro médico disponível); histórico clínico (diagnósticos, sinais, sintomas); ARVs e outras medicações concomitantes; intervenções para hiperbilirrubinemia; método de alimentação e todos os exames de HIV desde o nascimento. Após a entrada, o histórico do intervalo deve incluir histórico clínico (diagnóstico, sinais e sintomas), ARVs e outros medicamentos concomitantes, intervenções para hiperbilirrubinemia e método de alimentação. Todo o histórico deve ser registrado em documentos fonte. As seguintes informações devem ser registradas nos CRFs: histórico de alimentação, todos os sinais e sintomas de Grau ≥ 2, todos os sinais e sintomas (independentemente do grau) que levam a uma mudança do regime do estudo (incluindo qualquer alteração de qualquer ARV), todos os diagnósticos, exceto aqueles observados na lista de “não registrar” (disponível em www.fstrf.org), todos os exames de HIV, todos os ARVs, todos os medicamentos concomitantes e todas as intervenções para hiperbilirrubinemia. Na Semana 12, registre apenas o histórico de exames de HIV desde a Semana 4.

2. O exame físico inclui temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, peso corporal, comprimento, circunferência da cabeça, sons respiratórios, sons cardíacos; adicionalmente na entrada, exame de pele, cabeça, boca, pescoço, abdome, extremidades; adicionalmente após a entrada: exame dos sistemas corporais conduzido por sinais anteriores e novos, sintomas e diagnósticos. Para lactentes que estejam recebendo o Regime 2RV, o exame das extremidades inclui o local de injeção do VRC01.

3. Lactentes que estejam recebendo o Regime 2RV receberão VRC01 na consulta de entrada e serão monitorados quanto à reatogenicidade por médicos do centro de acordo com a Seção 6.2.5. Os cuidadores dos lactentes também serão instruídos a preencher um documento lembrete para registrar os sinais e sintomas do lactente por sete dias (começando no dia da administração).

4. Hematologista: Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas. Na entrada, os exames realizados na configuração do padrão de cuidado antes da entrada no estudo podem ser usados para fins de estudo (ou seja, se resultados adequadamente documentados estiverem disponíveis, os exames não precisarão ser repetidos).

5. Bioquímica: AST, ALT, ALP, bilirrubina total, creatinina. Na entrada, os exames realizados na configuração do padrão de cuidado antes da entrada no estudo podem ser usados para fins de estudo (ou seja, se resultados adequadamente documentados estiverem disponíveis, os exames não precisarão ser repetidos).


7. A PCR do DNA do HIV, a PCR do RNA do HIV quantitativa e qualitativa e a PCR do TNA do HIV são aceitáveis. Na entrada, são necessárias duas coletas de sangue separadas com pelo menos uma hora de intervalo. Ambas as coletas devem ocorrer idealmente no prazo de 48 horas após o nascimento. Se isso não for possível, a segunda amostra poderá ser coletada no prazo de 12 horas após a primeira amostra; a primeira amostra deverá ser coletada no prazo de 48 horas após o nascimento. Um exame deve ser uma PCR quantitativa do RNA do HIV; o segundo exame também pode ser uma PCR quantitativa do DNA do HIV, porém, uma PCR do DNA do HIV ou uma PCR do TNA do HIV é desejável. Pelo menos um exame deverá ser realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA). Os resultados devem estar disponíveis na Semana 2. Quaisquer amostras residuais (sangue total, plasma, sedimentos celulares etc) devem ser armazenadas para exames adicionais, se necessário.

8. As amostras serão usadas para exames adicionais de ácido nucleico do HIV, se necessário, para esclarecer o estado do HIV e identificar os fatores virais e do hospedeiro associados à remissão do HIV, incluindo exames de resistência do HIV ao VRC01 e ao medicamento e sequenciamento viral. As amostras para fatores hospedeiros e virais serão examinados no laboratório central de patogênese designado (amostras de lactentes não infectados serão usadas como controle para estas avaliações). Amostras de lactentes infectados podem ser usadas para a PCR de DNA digital de gota.

9. Na Semana 1, alíquotas de plasma para as concentrações de RAL e VRC01 serão obtidas dos 2,5 ml de sangue coletado para armazenamento de plasma e PBMC.

10. Na Semana 2, colete a amostra para a concentração de RAL somente se o RAL tiver sido continuado entre a Semana 1 e a Semana 2.

A menos que especificado de outra forma, todas as amostras armazenadas são mantidas localmente até que sejam solicitadas pela equipe para envio ao repositório ou ao laboratório de exames centralizado designado para os exames em lote.

Os limites de coleta de sangue pediátrico recomendados por NIH de 5 ml/kg em um único dia e 9,5 ml/kg em qualquer período de 8 semanas devem ser seguidos. Consulte abaixo a lista de prioridades de coleta de sangue. Todos os centros devem respeitar as limitações do CRI/CE.

**Lista de prioridade de coleta de sangue**

1. Virologia
2. Hematologia
3. Bioquímica:
4. Concentrações do agente do estudo
### ANEXO II-B
### CRONOGRAMA DE AVALIAÇÕES INFANTIL
### ETAPA 2: ENTRADA ATÉ A SEMANA 9

**CLÍNICA**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Etapa 2</th>
<th>Entrada 4</th>
<th>SEMANA 1 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 2 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 4 (± 1 semana)</th>
<th>SEMANA 4 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 5 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 8 (± 1 semana)</th>
<th>SEMANA 8 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 9 (± 2 dias)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Consentimento livre e esclarecido</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Histórico&lt;sup&gt;2&lt;/sup&gt;</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>Exame físico&lt;sup&gt;3&lt;/sup&gt;</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Administração de VRC01&lt;sup&gt;4&lt;/sup&gt;</strong></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>Reatogenicidade&lt;sup&gt;4&lt;/sup&gt;</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>Hematologia&lt;sup&gt;5&lt;/sup&gt;</td>
<td>0,5 ml</td>
<td>0,5 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td>0,5 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td>0,5 ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bioquímica&lt;sup&gt;6&lt;/sup&gt;</td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td>1 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td>1 ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CD4</td>
<td>1 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Urina armazenada</td>
<td>3-5 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PCR do RNA do HIV&lt;sup&gt;9&lt;/sup&gt;</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma armazenado e PBMCs&lt;sup&gt;10&lt;/sup&gt;</td>
<td>2 ml</td>
<td>2 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PCR de DNA digital de gota armazenada&lt;sup&gt;11&lt;/sup&gt;</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DBS de virologia armazenada&lt;sup&gt;12&lt;/sup&gt;</td>
<td>0,25 ml</td>
<td>0,25 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**IMUNOLOGIA**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Etapa 2</th>
<th>Entrada 4</th>
<th>SEMANA 1 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 2 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 4 (± 1 semana)</th>
<th>SEMANA 4 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 5 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 8 (± 1 semana)</th>
<th>SEMANA 8 (± 2 dias)</th>
<th>SEMANA 9 (± 2 dias)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Respostas imunes armazenadas&lt;sup&gt;13&lt;/sup&gt;</td>
<td>X</td>
<td>0,15 ml</td>
<td>0,15 ml</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RAL&lt;sup&gt;14&lt;/sup&gt;</td>
<td>X</td>
<td>0,15 ml</td>
<td>0,15 ml</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VRC01&lt;sup&gt;15&lt;/sup&gt;</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VOLUME DE SANGUE TOTAL</strong></td>
<td>13,5-15,5 ml</td>
<td>—</td>
<td>1,9 ml</td>
<td>3,15 ml</td>
<td>5,25 ml</td>
<td>—</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,0 ml</td>
<td>—</td>
<td>6,5 ml</td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

**Fontes:**
- <sup>1</sup> Entrada
- <sup>2</sup> Histórico
- <sup>3</sup> Exame físico
- <sup>4</sup> Administração de VRC01
- <sup>5</sup> Hematologia
- <sup>6</sup> Bioquímica
- <sup>9</sup> PCR do RNA do HIV
- <sup>10</sup> Plasma armazenado e PBMCs
- <sup>11</sup> PCR de DNA digital de gota armazenada
- <sup>12</sup> DBS de virologia armazenada
- <sup>13</sup> Respostas imunes armazenadas
- <sup>14</sup> RAL
- <sup>15</sup> VRC01

---

**Etapa 2:**
- **Entrada:**
- **+3d** (-1/+3d)
## ANEXO II-B
### CRONOGRAMA DE AVALIAÇÕES INFANTIL
### CONTINUAÇÃO DA ETAPA 2: SEMANA 12 ATÉ A SEMANA 72

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Semanas 12, 16 e 20 (± 2 semanas)</th>
<th>Semana 24 (± 2 semanas)</th>
<th>Q4 semanas: Semanas 28, 32, 40, 44, 52, 56, 64, 68 (± 2 semanas) 9,87 ml 9,62-12,87 ml</th>
<th>Q12 semanas: Semanas 36, 48, 60, 72 (± 2 semanas)</th>
<th>Descontinuação precoce16</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>CLÍNICA</strong></td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>Histórico2</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Exame físico3</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>LABORATORIAL</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hematologia5</td>
<td>0-0,5 ml7</td>
<td>0,5 ml</td>
<td>0,5 ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bioquímica6</td>
<td>0-1 ml7</td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CD4</td>
<td>0-1 ml8</td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VIROLOGIA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PCR do RNA do HIV6</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma armazenado e PBMCs10</td>
<td>2 ml10</td>
<td>2 ml</td>
<td>2 ml</td>
<td>2 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PCR de DNA digital de gota armazenada11</td>
<td>0-3 ml11a</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DBS de virologia armazenada12</td>
<td>0,25 ml</td>
<td></td>
<td>0-0,25 ml12a</td>
<td>0,25 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>IMUNOLOGIA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Respostas imunes armazenadas13</td>
<td></td>
<td></td>
<td>0-3 ml13a</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>CONCENTRAÇÕES DO AGENTE DO ESTUDO</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RAL14</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VRC0115</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VOLUME DE SANGUE TOTAL</td>
<td>5-10,5 ml</td>
<td>10,75 ml</td>
<td>—</td>
<td>10,5-13,75 ml</td>
<td>9,25 ml</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Pode ser feito pessoalmente, se preferido pelo centro (por exemplo, se o participante não tiver telefone ou em apoio à adesão à consulta e/ou adesão ao regime do estudo).
ANEXO II-B

NOTAS DE RODAPÉ DA ENTRADA ATÉ A SEMANA 72 DA ETAPA 2

1. As semanas de consultas serão reiniciadas na Semana 0 para os lactentes na Etapa 1 que entrarem na Etapa 2. Dia da entrada na Etapa 2 = Dia 0 para este cronograma, tanto para os lactentes que entraram na Etapa 2 vindos da Etapa 1 quanto para os lactentes que entraram diretamente na Etapa 2.

2. Para os lactentes que entraram diretamente na Etapa 2, na entrada, o histórico deve incluir sexo e raça/etnia; peso corporal, comprimento, circunferência da cabeça e idade gestacional ao nascer (com base na documentação de registro médico disponível); histórico clínico (diagnósticos, sinais, sintomas); ARVs e outras medicações concomitantes; intervenções para hiperbilirrubinemia; método de alimentação e todos os exames de HIV desde o nascimento. Para os lactentes que entraram na Etapa 2 vindos da Etapa 1, na entrada, e para todos os lactentes após a entrada, o histórico do intervalo deve incluir o historico clínico (diagnósticos, sinais, sintomas); ARVs e outras medicações concomitantes; intervenções para hiperbilirrubinemia; método de alimentação e data da interrupção da amamentação. Todo o histórico deve ser registrado em documentos fonte. As seguintes informações devem ser registradas nos CRFs: histórico de alimentação, todos os sinais e sintomas de Grau ≥ 3, todos os sinais e sintomas (independentemente do grau) que levam a uma mudança do regime do estudo (incluindo qualquer alteração de qualquer ARV), todos os diagnósticos, exceto aqueles observados na lista de “não registrar” (disponível em www.fstrf.org), todos os exames de HIV, todos os ARVs, todos os medicamentos concomitantes e todas as intervenções para hiperbilirrubinemia. O histórico na entrada também inclui a documentação de infecção por HIV:
   - Para os lactentes que entrarem na Etapa 2 vindos da Etapa 1, o exame de HIV necessário será realizado como parte da Etapa 1, com resultados documentados antes da entrada na Etapa 2.
   - Para os lactentes que entrarem diretamente na Etapa 2, se a documentação de exames do HIV que cumprem os requisitos da Seção Error! Reference source not found. 6.3.2.2 não estiver disponível, o sangue deverá ser coletado para exames adicionais. Pelo menos um resultado positivo do NAT deve estar disponível antes da entrada, e os resultados de um segundo exame que cumpram os requisitos do protocolo devem estar disponíveis no prazo de 10 dias úteis após a entrada no estudo; caso contrário, o lactente deve ser retirado do estudo. No entanto, se o segundo exame não confirmar o resultado positivo inicial, uma terceira amostra deverá ser coletada para um terceiro exame (selecionado em consulta com o CMC), com o resultado disponível no prazo de 10 dias úteis adicionais. Pelo menos um dos dois primeiros exames deve ser realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA). Se realizado, o terceiro exame também deverá ser realizado em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA).

3. O exame físico inclui temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, peso corporal, comprimento, circunferência da cabeça, sons respiratórios, sons cardíacos; adicionalmente na entrada para os lactentes que entraram diretamente na Etapa 2, exame de pele, cabeça, boca, pescoço, abdome, extremidades; adicionalmente após a entrada: exame dos sistemas corporais conduzido por sinais anteriores e novos, sintomas e diagnósticos. Para lactentes que estejam estão recebendo o Regime 2RV, os locais de injeção do VRC01 também serão examinados até a Semana 9.

4. Os lactentes que estão recebendo o Regime 2RV receberão VRC01 na entrada, na Semana 4 e na Semana 8. A consulta da Semana 8 e os contatos de 3 dias após a entrada, Semana 4 e Semana 8 são necessários apenas para os lactentes que estão recebendo este regime. De acordo com a Seção Monitoramento da reatogenicidade em lactentes que estejam recebendo VRC01, os lactentes que estão recebendo este regime serão monitorados quanto a reatogenicidade pelos médicos do centro após cada administração de VRC01. Os cuidadores dos lactentes também serão instruídos a preencher documentos lembretes para registrar os sinais e sintomas do lactente por sete dias (começando no dia da administração). Três dias após cada administração, os profissionais de saúde serão contatados pela equipe do estudo para relatar suas avaliações de reatogenicidade; sete dias após a administração (ou seja, nas consultas da Semana 1, Semana 5 e Semana 9), os cuidadores relatarão novamente suas avaliações.
5. Hematologia: Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas.

6. Bioquímica:
   - Para lactentes que estejam recebendo o Regime 1L: AST, ALT, lipase e glicose em todos os momentos indicados.
   - Para lactentes que estejam recebendo os Regimes 2R ou 2RV: AST, ALT, ALP e creatinina em todos os momentos indicados; bilirrubina total apenas na entrada e na Semana 2.

7. Realizar os exames de hematologia e bioquímica apenas na Semana 16 (não são necessários nas Semanas 12 e 20).
8. Realizar a contagem de CD4 apenas na Semana 12 (não é necessária nas Semanas 16 e 20).
9. Deve ser realizada em tempo real em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA).
10. As amostras serão armazenadas para exames futuros para identificar os fatores virais e do hospedeiro associados à remissão do HIV, incluindo exames de resistência do HIV ao VRC01 e ao medicamento, sequenciamento viral e, se a remissão for alcançada, a quantificação do DNA/TNA do HIV para identificar o momento em que o vírus foi eliminado. As amostras coletadas na Entrada, na Semana 4, 16 e 24 também servirão para exame de PCR do DNA/TNA do HIV. Amostras podem ser usadas para a PCR de DNA digital de gota. Se necessário para a gestão clínica ou do regime com ARV, em consulta com o CMC, amostras poderão ser coletadas adicionalmente em momentos não indicados na tabela para exames de resistência. Para lactentes que estejam recebendo o Regime 2RV, na entrada e na Semana 4, as amostras devem ser coletadas antes da administração do VRC01.
11. A PCR do DNA do HIV digital de gota será usada como exame adicional para a persistência do HIV e para a futura avaliação de crianças em remissão.
    a. Coletar somente na Semana 12.
12. O DBS de virologia será utilizado para a futura sequenciamento viral e para avaliar fatores hospedeiros e virais associados à remissão do HIV. Na descontinuação precoce, o DBS de virologia será utilizado para o nível do RNA do HIV.
    a. Coletar somente nas Semanas 48 e 72.
13. A amostra será usada para avaliar as respostas imunes dos lactentes. Nos laboratórios que participam do programa de exame de proficiência de criopreservação iQA e têm capacidade para armazenamento de amostra em LN2 ou a -150 ºC antes do envio, o plasma e a PBMC viavelmente criopreservado serão armazenadas.
    a. Coletar somente na Semana 72
14. Na entrada e na Semana 4 da Etapa 2, para os lactentes que estão recebendo o Regime 2R ou o Regime 2RV, as alíquotas de plasma para as concentrações de RAL serão obtidas dos 2 ml de sangue coletado para o armazenamento de plasma e PBMC. Nas Semanas 1 e 2, colete amostras para a concentração de RAL.
15. Na entrada e nas Semanas 4, 12, 16, 20 e 24 da Etapa 2, para os lactentes que estão recebendo o Regime 2RV, as alíquotas de plasma para as concentrações de VRC01 serão obtidas dos 2 ml de sangue coletado para o armazenamento de plasma e PBMC. Na Semana 8, colete amostras para a concentração de VRC01. Na entrada, na Semana 4 e na Semana 8 da Etapa 2, as amostras serão coletadas antes da administração do VRC01.
16. Consulte a Seção Descontinuação precoce do acompanhamento do estudo sobre os critérios para a descontinuação precoce do estudo.

A menos que especificado de outra forma, todas as amostras armazenadas são mantidas localmente até que sejam solicitadas pela equipe para envio ao repositório ou ao laboratório de exames centralizado designado para os exames em lote.
Os limites de coleta de sangue pediátrica recomendados por NIH de 5 ml/kg em um único dia e 9,5 ml/kg em qualquer período de 8 semanas devem ser seguidos. Consulte abaixo a lista de prioridades de coleta de sangue. Todos os centros devem respeitar as limitações do CRI/CE.

Listas de prioridade de coleta de sangue

<table>
<thead>
<tr>
<th>Entrada até a Semana 20</th>
<th>Semana 24 até a Semana 72</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Virologia (exceto amostras armazenadas [ver nº 6, abaixo])</td>
<td>1. Virologia (exceto amostras armazenadas [ver nº 6, abaixo])</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Hematologia</td>
<td>2. CD4</td>
</tr>
<tr>
<td>3. Bioquímica:</td>
<td>3. Concentrações do agente do estudo</td>
</tr>
<tr>
<td>4. CD4</td>
<td>4. Hematologia</td>
</tr>
<tr>
<td>5. Concentrações do agente do estudo</td>
<td>5. Bioquímica:</td>
</tr>
<tr>
<td>6. Amostras armazenadas</td>
<td>6. Amostras armazenadas</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### CRONOGRAMA DE AVALIAÇÕES INFANTIL

#### CONSULTAS DE AVALIAÇÃO PARA INTERRUПÇÃO DA TAR NA ETAPA 2* — SEMANA 84 ATÉ A SEMANA 192

| Dia de entrada na Etapa 2 = Dia 0 para esse cronograma. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **CLÍNICA** | **Semana 84** (± 4 semanas) | **Semana 96** (± 4 semanas) | **Semana 108** (± 4 semanas) | **Semana 120** (± 4 semanas) | **Semana 132** (± 4 semanas) | **Semana 144** (± 4 semanas) | **Semana 156** (± 4 semanas) | **Semana 168** (± 4 semanas) | **Semana 180** (± 4 semanas) | **Semana 192** (± 4 semanas) | **Descontinuação precoce** |
| **Histórico** | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| **Exame físico** | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| **LABORATORIAL** | 0,5 ml | 0,5 ml | 0,5 ml | 0,5 ml | 0,5 ml | 0,5 ml | 0,5 ml | 0,5 ml | 0,5 ml | 0,5 ml | 0,5 ml |
| **Hematologia** | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml |
| **Bioquímica** | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml |
| **CD4** | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml |
| **VIROLOGIA** | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml |
| **PCR do RNA do HIV** | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml |
| **Anticorpo de HIV** | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml | 1 ml |
| **PCR do DNA do HIV digital de gota armazenada** | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml | 3 ml |
| **Vírus competente para replicação e RNA do HIV de cópia única** | 9 ml | 9 ml | 9 ml | 9 ml | 9 ml | 9 ml | 9 ml | 9 ml | 9 ml | 9 ml | 9 ml |
| **Plasma armazenado e PBMC** | 2 ml | 2 ml | 2 ml | 2 ml | 2 ml | 2 ml | 2 ml | 2 ml | 2 ml | 2 ml | 2 ml |
| **DBS de virologia armazenada** | 0,25 ml | 0,25 ml | 0,25 ml | 0,25 ml | 0,25 ml | 0,25 ml | 0,25 ml | 0,25 ml | 0,25 ml | 0,25 ml | 0,25 ml |
| **IMUNOLOGIA** | 11,5 ml | 17,25-17,75 ml | 11,5 ml | 17,25-17,75 ml | 11,5 ml | 17,25-17,75 ml | 11,5 ml | 17,25-17,75 ml | 14,5 ml | 17,25-17,75 ml | 6,0-6,5 ml |
| **VOLUME DE SANGUE TOTAL** | 54x50 | IMPAACT P1115 | Versão FINAL 2.0 | Página 111 de 185 | 17 de setembro de 2018 |
ANEXO II-C
NOTAS DE RODAPÉ DA SEMANA 84 ATÉ A SEMANA 192 DA ETAPA 2

*Começando na Semana 84, os lactentes serão avaliados quanto à elegibilidade de serem transferidos para a Etapa 3 (interrupção da TAR). Consulte a Seção 4.4 para ver os critérios de inclusão da Etapa 3 e a Seção 6.3.2.4 para o procedimento de avaliação. Os lactentes que cumprirem os critérios de inclusão entrarão na Etapa 3 (ANEXO II-D) assim que possível após o cumprimento dos critérios.

1. O histórico do intervalo deve incluir histórico clínico (diagnóstico, sinais e sintomas), ARVs e outros medicamentos concomitantes, método de alimentação e data da interrupção da amamentação. Todo o histórico deve ser registrado em documentos fonte. Os seguintes itens devem ser registrados nos CRFs: histórico de alimentação, todos os sinais e sintomas de Grau ≥ 3, todos os sinais e sintomas (independentemente do grau) que levam a uma mudança do regime do estudo (incluindo qualquer alteração de qualquer ARV), todos os diagnósticos, exceto aqueles observados na lista de “não registrar” (disponível em www.fstrf.org), todos os ARVs e todos os medicamentos concomitantes.
2. O exame físico inclui temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, peso corporal, comprimento, circunferência da cabeça, sons respiratórios, sons cardíacos e o exame dos sistemas corporais conduzido por sinais anteriores e novos, sintomas e diagnósticos.
3. Hematologia: Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas.
4. Nos centros onde é necessário um hemograma completo para obter as contagens e percentagens de células CD4, pode ser coletado 0,5 ml de sangue para realizar o hemograma completo nas semanas em que é necessário o exame de CD4 mas o exame de hematology não é necessário.
5. Bioquímica:
   • Para lactentes que estejam recebendo o Regime 1L: AST, ALT, lipase e glicose.
   • Para lactentes que estejam recebendo os Regimes 2R ou 2RV: AST, ALT, ALP e creatinina.
INSTRUÇÕES IMPORTANTES sobre avaliações de virologia e notas de rodapé 6-11: Após a interrupção permanente da amamentação (se aplicável) e um primeiro resultado negativo do exame de anticorpos contra o HIV-1, as amostras de virologia serão enviadas para exames em laboratórios centrais designados para avaliar a elegibilidade para a Etapa 3. Entre em contato com a equipe do protocolo para confirmar as amostras a serem enviadas e discutir os detalhes de envio antes do envio.
6. Deve ser realizada em tempo real em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA). Armazene plasma extra para a ELISA de quarta geração e o Western blot.
7. Exame de anticorpo contra o HIV-1 por ELISA ou exame rápido realizado localmente em tempo real.
8. A PCR de DNA digital de gota será usada como exame adicional para a persistência do HIV e para a futura avaliação de crianças em remissão.
9. Uma amostra de vírus competente para replicação será usada para exames adicionais sobre a persistência do HIV e RNA do HIV de cópia única. Se o volume da célula for insuficiente, ensaios alternativos (por exemplo, TILDA) poderão ser realizados. As amostras serão processadas em tempo real, com envio durante a noite nos centros dos EUA. Nos centros fora dos EUA, as amostras serão criopreservadas para envio em lote.
10. Amostras serão armazenadas para exames futuros para identificar os fatores virais e do hospedeiro associados à remissão do HIV, incluindo exames de resistência do HIV ao VRC01 e ao medicamento, sequenciamento viral e, se a remissão for alcançada, a quantificação do DNA/TNA do HIV para identificar o momento em que o vírus foi eliminado. Se necessário para a gestão clínica ou do regime com ARV, em consulta com o CMC, amostras poderão ser coletadas adicionalmente em momentos não indicados na tabela para exames de resistência.

11. O DBS de virologia será utilizado para a futura sequenciamento viral e para avaliar fatores hospedeiros e virais associados à remissão do HIV.

12. A amostra será usada para avaliar as respostas imunes dos lactentes. Nos laboratórios que participam do programa de exame de proficiência de criopreservação IQA e têm capacidade para armazenamento de amostra em LN2 ou a -150 °C antes do envio, o plasma e a PBMC viavelmente criopreservado serão armazenadas.

13. Consulte a Seção Descontinuação precoce do acompanhamento do estudo sobre os critérios para a descontinuação precoce do estudo.

A menos que especificado de outra forma, todas as amostras armazenadas são mantidas localmente até que sejam solicitadas pela equipe para envio ao repositório ou ao laboratório de exames centralizado designado para os exames em lote.

Os limites de coleta de sangue pediátrica recomendados por NIH de 5 ml/kg em um único dia e 9,5 ml/kg em qualquer período de 8 semanas devem ser seguidos. Consulte abaixo a lista de prioridades de coleta de sangue. Todos os centros devem respeitar as limitações do CRI/CE.

Lista de prioridade de coleta de sangue

1. Virologia (exceto plasma armazenado e PBMC, veja n.º 6 abaixo) - se a coleta de sangue for insuficiente, não coletar amostra de vírus competente para replicação
2. CD4
3. Hematologia
4. Bioquímica:
5. Imunologia
6. Plasma armazenado e PBMC
ANEXO II-D  
CRONOGRAMA DE AVALIAÇÕES  
ETAPA 3: INTERRUÇÃO DE TAR

Entrada até a Semana 12

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Entrada na Etapa 3³</th>
<th>Semana 1 (± 2 dias)</th>
<th>Semana 2 (± 2 dias)</th>
<th>Semana 3 (± 2 dias)</th>
<th>Semana 4 (± 2 dias)</th>
<th>Semana 6 (± 1 semana)</th>
<th>Semana 8 (± 1 semana)</th>
<th>Semana 12 (± 2 semanas)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>CLÍNICA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Discussão da entrada na Etapa 3 e interrupção da TAR no contexto das últimas atualizações científicas, consentimento livre e esclarecido¹</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Histórico²</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>Exame físico³</td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td></td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>LABORATORIAL</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CD4⁴</td>
<td>1 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VIROLOGIA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RNA do HIV⁵</td>
<td>3 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
</tr>
<tr>
<td>PCR de DNA/TNA do HIV armazenado⁶</td>
<td>2 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PCR do DNA do HIV digital de gota armazenada⁷</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RNA do HIV de cópia única armazenado⁸</td>
<td>5 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Vírus competente para replicação⁹</td>
<td>0-9 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma armazenado e PBMC¹⁰</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>IMUNOLOGIA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Respostas imunes armazenadas¹¹</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VOLUME DE SANGUE TOTAL</strong></td>
<td>17-26 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>4,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>10,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>4,5 ml</td>
<td>2,5 ml</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### ANEXO II-D

**CRONOGRAMA DE AVALIAÇÕES**

**ETAPA 3 (continuação): INTERRUPÇÃO DE TAR**

Semana 16 até a Semana 48

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Semana 16 (± 1 semana)</th>
<th>Semana 20 (± 1 semana)</th>
<th>Semana 24 (± 2 semanas)</th>
<th>Semana 28 (± 2 semanas)</th>
<th>Semana 32 (± 2 semanas)</th>
<th>Semana 36 (± 2 semanas)</th>
<th>Semana 40 (± 2 semanas)</th>
<th>Semana 44 (± 2 semanas)</th>
<th>Semana 48 (± 2 semanas)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>CLÍNICA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Histórico</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>Exame físico</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>LABORATORIAL</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CD4</td>
<td></td>
<td></td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
<td>1 ml</td>
</tr>
<tr>
<td>RNA do HIV</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 mL 5a</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VIROLOGIA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PCR de DNA/TNA do HIV armazenado</td>
<td>2 ml</td>
<td>2 ml</td>
<td>2 ml</td>
<td>2 ml</td>
<td>2 ml</td>
<td>2 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PCR do DNA do HIV digital de gota armazenada</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RNA do HIV de cópia única armazenado</td>
<td>5 ml</td>
<td>5 ml</td>
<td>5 ml</td>
<td>5 ml</td>
<td>5 ml</td>
<td>5 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Vírus competente para replicação</td>
<td>9 ml</td>
<td>9 ml</td>
<td>9 ml</td>
<td>9 ml</td>
<td>9 ml</td>
<td>9 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma armazenado e PBMC</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>IMUNOLOGIA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Respostas armazenadas</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VOLUME DE SANGUE TOTAL</strong></td>
<td>14,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>27,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>15,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>7,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>27,5 ml</td>
</tr>
</tbody>
</table>
ANEXO II-D  
CRONOGRAMA DE AVALIAÇÕES  
ETAPA 3 (continuação): INTERRUPÇÃO DE TAR

Semana 52 até a Semana 240

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Q4 semanas (± 2 semanas)</th>
<th>Q12 semanas (± 2 semanas)</th>
<th>Descontinuação precoce(^2)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>CLÍNICA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Histórico(^2)</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td>Exame físico(^3)</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
<td>X</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>LABORATORIAL</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CD4(^4)</td>
<td></td>
<td>1 ml</td>
<td>0-1 ml</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VIROLOGIA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RNA do HIV(^5)</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
<td>1,5 ml</td>
</tr>
<tr>
<td>PCR de DNA/TNA do HIV armazenado(^6)</td>
<td>2 ml</td>
<td>2 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PCR do DNA do HIV digital de gota armazenada(^7)</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RNA do HIV de cópia única armazenado(^8)</td>
<td>5 ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Vírus competente para replicação(^9)</td>
<td>0-9 ml(^{10a})</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma armazenado e PBMC(^{10})</td>
<td>3 ml</td>
<td>3 ml</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>IMUNOLOGIA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Respostas imunes armazenadas(^{11})</td>
<td>0-3 ml(^{11a})</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>VOLUME DE SANGUE TOTAL</strong></td>
<td>1,5 ml</td>
<td>15,5-27,5 ml</td>
<td>6,5-7,5 ml</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1. A discussão da entrada na Etapa 3 e da interrupção da TAR no contexto das atualizações científicas mais recentes, seguida pela obtenção do consentimento livre e esclarecido, deve ocorrer antes da entrada na Etapa 3 (consulte a Seção Avaliação para determinar a elegibilidade para a interrupção do tratamento). As semanas de consulta irão reiniciar na Semana 0 na entrada na Etapa 3 (dia da Entrada na Etapa 3 = Dia 0). A TAR será descontinuada após a coleta de sangue na Entrada na Etapa 3.

2. O histórico do intervalo (na entrada na Etapa 3, histórico da última consulta na Etapa 2) deve incluir o histórico clínico (diagnósticos, sinais, sintomas), ARVs entre a última consulta da Etapa 2 e a consulta da Etapa 3 e os medicamentos concomitantes. Todo o histórico deve ser registrado em documentos fonte. Os seguintes itens devem ser registrados nos CRFs: todos os sinais e sintomas de Grau ≥ 3, todos os diagnósticos, exceto aqueles indicados na lista “não registrar” (disponível em www.fstrf.org), ARVs entre a última consulta da Etapa 2 e a consulta de entrada na Etapa 3 e todos os medicamentos concomitantes.

3. O exame físico inclui temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, peso corporal, comprimento, circunferência da cabeça, sons respiratórios, sons cardíacos e o exame dos sistemas corporais conduzido por sinais anteriores e novos, sintomas e diagnósticos.

4. Nos centros onde é necessário um hemograma completo (CBC) para obter as contagens e percentagens de células CD4, podem ser coletados 0,5 ml adicionais de sangue para realizar um CBC. Este exame não será necessário na Descontinuação precoce se o exame anterior tiver sido feito no prazo de 12 semanas após a consulta.

5. Na entrada, realize um ensaio de RNA do HIV quantitativo padrão em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA). Após a entrada, realize os ensaios sob demanda com plasma diluído seguindo o plano de diluição validado do laboratório. **Consulte o LPC para os requisitos de ensaio e diluição.** Se um ensaio sob demanda produzir um resultado positivo, colete mais 3 ml de sangue o mais rapidamente possível e no prazo de 72 horas para realizar um ensaio quantitativo de RNA do HIV padrão com plasma não diluído em um laboratório com certificação CLIA (centro nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA); o ensaio quantitativo de RNA do HIV padrão deve ser realizado o mais rápido possível e no prazo de 96 horas após a coleta da amostra. Armazene todas as amostras residuais.

5a. Se o exame de RNA do HIV não for realizado dentro da janela de consultas da Semana 48 por qualquer motivo, a criança deve retornar à clínica assim que possível para realizar os exames como parte da consulta da Semana 52.

6. A amostra será armazenada para exames futuros.

7. A amostra da PCR do DNA do HIV digital de gota será usada para exames adicionais para a persistência do HIV e para a futura avaliação de crianças em remissão.

8. Aamostra será armazenada para futura avaliação de crianças em remissão.

9. Amostra de vírus competente para replicação será usada para exames adicionais sobre persistência viral. A amostra na Entrada não será necessária se a amostra tiver sido coletada na Etapa 2 no prazo de 30 dias após a consulta. Se o volume da célula for insuficiente, ensaios alternativos (por exemplo, TILDA) poderão ser realizados. Para os centros dos EUA, as amostras serão processadas em tempo real, com a expedição durante a noite. Nos centros fora dos EUA, as amostras serão criopreservadas para envio em lote.

   a. Começando na Semana 72, colete a cada 24 semanas.

10. Amostras serão armazenadas para exames futuros para identificar os fatores virais e do hospedeiro associados à remissão do HIV, incluindo exames de resistência do HIV ao VRC01 e ao medicamento, sequenciamento viral e, se a remissão for alcançada, a quantificação do DNA/TNA do HIV para
identificar o momento em que o vírus foi eliminado. As amostras também podem ser examinadas quanto à evidência de uso de ARV em um laboratório de farmacologia central.
ANEXO II-D
NOTAS DE RODAPÉ
ETAPA 3: INTERRUPÇÃO DE TAR

11. A amostra será usada para avaliar as respostas imunes dos lactentes. Nos laboratórios que participam do programa de exame de proficiência de criopreservação IQA e têm capacidade para armazenamento de amostra em LN2 ou a -150 ºC antes do envio, o plasma e a PBMC viavelmente criopreservado serão armazenadas.
   a. Começando na Semana 60, colete a cada 24 semanas.

12. Consulte a Seção Descontinuação precoce do acompanhamento do estudo sobre os critérios para a descontinuação precoce do estudo.

A menos que especificado de outra forma, todas as amostras armazenadas são mantidas localmente até que sejam solicitadas pela equipe para envio ao repositório ou ao laboratório de exames centralizado designado para os exames em lote.

Os limites de coleta de sangue pediátrica recomendados por NIH de 5 ml/kg em um único dia e 9,5 ml/kg em qualquer período de 8 semanas devem ser seguidos. Consulte abaixo a lista de prioridades de coleta de sangue. Todos os centros devem respeitar as limitações do CRI/CE.

Lista de prioridade de coleta de sangue
1. Virologia
2. CD4
3. Imunologia
### ANEXO II-E

**CRONOGRAMA DE AVALIAÇÕES**

**ETAPA 4 - REINTRODUÇÃO DA TAR**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Entrada na Etapa 4¹</th>
<th>Semana 1 (± 2 dias) contato pelo telefone</th>
<th>Semana 2 (± 2 dias) contato pelo telefone</th>
<th>Semana 3 (± 2 dias) contato pelo telefone</th>
<th>Semana 4 (± 2 dias) contato pelo telefone</th>
<th>Semana 6 (± 1 semana)</th>
<th>Semana 8 (± 1 semana)</th>
<th>Semana 10 (± 1 semana)</th>
<th>Semana 12, depois q4 semanas até a supressão viral (±1 semana)¹²</th>
<th>Semana 16, depois q12 semanas (± 6 semanas)¹³</th>
<th>Descontinuação precoce¹³</th>
</tr>
</thead>
</table>

#### CLÍNICA

|                      |                    |                                           |                                           |                                           |                                           |                       |                       |                       |                                                                  |                                |                          |
|----------------------|--------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------|                                |                          |
| Histórico²           | X                  | X                                         | X                                         | X                                         | X                                         | X                     | X                     | X                     | X                                                                |                                |                          |
| Exame físico³         | X                  | X                                         | X                                         |                                           |                                           |                       |                       |                       |                                                                  |                                |                          |

#### LABORATORIAL

|                      |                    |                                           |                                           |                                           |                                           |                       |                       |                       |                                                                  |                                |                          |
|----------------------|--------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------|                                |                          |
| Hematologia⁴         | 0,5 ml             |                                           | 0,5 ml                                   |                                           |                                           | 0,5 ml                | 0,5 ml                | 0,5 ml                | 0,5 ml⁴ᵃ                                                          |                                |                          |
| Bioquímica⁵          | 1 ml               |                                           | 1 ml                                     |                                           |                                           | 1 ml                  | 1 ml                  | 1 ml                  | 1 ml⁵ᵃ                                                           |                                |                          |
| CD4                  | 1 ml               |                                           |                                           |                                           |                                           | 1 ml                  | 1 ml                  | 1 ml                  |                                                                  |                                |                          |

#### VIROLOGIA

|                      |                    |                                           |                                           |                                           |                                           |                       |                       |                       |                                                                  |                                |                          |
|----------------------|--------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------|                                |                          |
| PCR do RNA do HIV⁶   | 3 ml               |                                           | 3 ml                                     |                                           |                                           | 3 ml                  | 3 ml                  | 3 ml                  | 3 ml                                                             |                                |                          |
| Exame de resistência armazenada⁷ | 2 mL⁷ᵃ        |                                           |                                           |                                           |                                           | 0-2 mL⁷ᵇ             | 0-2 mL⁷ᵇ             | 0-2 mL⁷ᵇ             |                                                                  |                                |                          |
| PCR de DNA digital de gota armazenada⁸ | 3 ml       |                                           |                                           |                                           |                                           | 3 ml                  | 3 ml                  | 3 ml                  |                                                                  |                                |                          |
| Vírus competente para replicação⁹ |                |                                           |                                           |                                           |                                           |                       |                       |                       | 9 mL⁹ᵃ                                                           |                                |                          |
| DBS de virologia armazenada¹⁰ | 0,25 ml |                                           |                                           |                                           |                                           | 0,25 ml               | 0,25 ml               |                       |                                                                  |                                |                          |

#### IMUNOLOGIA

|                      |                    |                                           |                                           |                                           |                                           |                       |                       |                       |                                                                  |                                |                          |
|----------------------|--------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------|                                |                          |
| Respostas imunes armazenadas¹¹ | 3 ml            |                                           |                                           |                                           |                                           |                       |                       |                       |                                                                  |                                |                          |

#### VOLUME DE SANGUE TOTAL

|                      |                    |                                           |                                           |                                           |                                           |                       |                       |                       |                                                                  |                                |                          |
|----------------------|--------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------|                                |                          |
| 10,75 ml             | 3 ml               |                                           |                                           |                                           |                                           |                       |                       |                       |                                                                  |                                |                          |

---

*As crianças que apresentam rebote viral na Etapa 3 entrarão na Etapa 4 e serão acompanhadas na Etapa 4 até os 5 anos de idade ou até 6 meses após a ressupressão viral com TAR, o que ocorrer depois.*
ANEXO II-E
NOTAS DE RODAPÉ
ETAPA 4 - REINTEGRAÇÃO DA TAR

1. As semanas de consulta irão reiniciar na Semana 0 na entrada na Etapa 4 (dia da Entrada na Etapa 4 = Dia 0).
2. O histórico do intervalo (na Entrada na Etapa 4, histórico desde a última consulta na Etapa 3) deve incluir o histórico clínico (diagnóstico, sinais e sintomas), ARVs e outros medicamentos concomitantes. Todo o histórico deve ser registrado em documentos fonte. Os seguintes itens devem ser registrados nos CRFs: todos os sinais e sintomas de Grau ≥ 3, todos os sinais e sintomas (independentemente do grau) que levam a uma mudança do regime com ARV (incluindo qualquer alteração de qualquer ARV), todos os diagnósticos, exceto aqueles observados na lista de “não registra” (disponível em www.fstrf.org), todos os ARVs e todos os medicamentos concomitantes.
3. O exame físico inclui temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, peso corporal, comprimento, circunferência da cabeça, sons respiratórios, sons cardíacos e o exame dos sistemas corporais conduzido por sinais anteriores e novos, sintomas e diagnósticos.
4. Hematologia: Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas.
5. Bioquímica:
   • Para lactentes que estejam recebendo o Regime 1L: AST, ALT, lipase e glicose.
   • Para lactentes que estejam recebendo os Regimes 2R ou 2RV: AST, ALT, ALP e creatinina.
6. Deve ser realizada em tempo real em um laboratório com certificação CLIA (centros nos EUA) ou com certificação VQA (centros fora dos EUA).
7. A amostra será armazenada para exames futuros.
   a. A amostra coletada na Entrada será armazenada para exames posteriores se a ressupressão viral não ocorrer após o reinício da TAR.
   b. Coletar a amostra se o RNA do HIV for > 1.000 cópias/ml na consulta anterior (se foi realizada na Semana 10, não repetir na Semana 12). O exame deve ser feito em um laboratório local, se houver capacidade. Se o laboratório local não puder realizar o exame, a amostra será enviada em tempo real para um laboratório central ou regional designado.
8. A amostra da PCR de DNA digital de gota será usada como exame adicional para persistência do HIV.
9. Amostra de vírus competente para replicação será usada para exames adicionais sobre persistência viral. Se o volume da célula for insuficiente, ensaios alternativos (por exemplo, TILDA) poderão ser realizados. As amostras serão processadas em tempo real, com envio durante a noite nos centros dos EUA. Nos centros fora dos EUA, as amostras serão criopreservadas para envio em lote.
   a. Começando na Semana 48, colete a cada 24 semanas.
10. O DBS de virologia será utilizado para futuros estudos de sequenciamento viral.
11. A amostra será usada para avaliar as respostas imunes dos lactentes. Nos laboratórios que participam do programa de exame de proficiência de criopreservação IQA e têm capacidade para armazenamento de amostra em LN2 ou a -150 °C antes do envio, o plasma e a PBMC viavelmente criopreservado serão armazenadas.
   a. Começando na Semana 48, colete a cada 48 semanas.
12. Se a PCR do RNA do HIV não for < LOD na Semana 12, realize as consultas do estudo a cada quatro semanas para o monitoramento contínuo da carga viral. Nestas consultas, o histórico (incluindo a adesão ao regime com ARV) também deve ser avaliado. Quando a PCR do RNA do HIV for < LOD, dê continuidade às consultas do estudo a cada 12 semanas.
13. Consulte a Seção Descontinuação precoce do acompanhamento do estudo sobre os critérios para a descontinuação precoce do estudo.

A menos que especificado de outra forma, todas as amostras armazenadas são mantidas localmente até que sejam solicitadas pela equipe para envio ao repositório ou ao laboratório de exames centralizado designado para os exames em lote.

Os limites de coleta de sangue pediátrica recomendados por NIH de 5 ml/kg em um único dia e 9,5 ml/kg em qualquer período de 8 semanas devem ser seguidos. Consulte abaixo a lista de prioridades de coleta de sangue. Todos os centros devem respeitar as limitações do CRI/CE.

**Lista de prioridade de coleta de sangue**

1. Virologia
2. CD4
3. Imunologia
4. Hematologia
5. Química:
ANEXO III
TABELA DE TOXICIDADE COMPLEMENTAR PARA CLASSIFICAR A GRAVIDADE DE EVENTOS ADVERSAOS CUTÂNEOS/ERUPÇÃO CUTÂNEA/DERMATITE

<table>
<thead>
<tr>
<th>GRAU 1</th>
<th>GRAU 2</th>
<th>GRAU 3</th>
<th>GRAU 4</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>ERUPÇÃO CUTÂNEA/DERMATITE</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Eritema, com ou sem prurido | 2A. A. Erupção macular eritematosa difusa ou erupção cutânea maculopapular ou descamação seca com ou sem prurido (sem a presença de quaisquer achados constitucionais adicionais, conforme descrito na Tabela de classificação de EAs da DAIDS de Grau 3) | A. Erupção eritematosa macular ou erupção cutânea maculopapular ou descamação úmida com ou sem prurido juntamente com alguns dos seguintes achados constitucionais considerados relacionados ao medicamento do estudo:  
- 5 x AST, ALT LMN ou 2 x a avaliação inicial, se esta for > LMN  
- febre > 39°C  
- bolhas e/ou vesículação das erupções cutâneas  
- quaisquer locais de lesões mucosas; OU  
B. angioedema; OU  
C. dermatite esfoliativa definida como eritema grave espalhado e escalonamento seco da pele, com linfadenopatia superficial generalizada e qualquer outro achado constitucional, como febre, perda de peso, hipoproteinemia possivelmente relacionados ao medicamento do estudo; OU  
D. exantema difuso e reações adversas séricas definidas como sintoma clínico complexo manifestado como febre, linfadenopatia, edema, mialgia e/ou artralgia; OU  
E. erupções cutâneas difusas, geralmente iniciadas na face, no tronco ou nas costas, geralmente com sintomas prodômicos e um dos seguintes:  
1. bolhas cutâneas, por vezes confluentes com desprendimento generalizado da pele (<10% de superfície corporal), (sinal de Nikolsky) (síndrome de Stevens-Johnson, SSJ)  
2. dois ou mais locais anatomicamente distintos de erosão mucosa ou ulceração sem outro causador | Erupções cutâneas difusas, geralmente iniciadas na face, no tronco ou nas costas, geralmente com sintomas prodômicos comuns com bolhas cutâneas e desprendimentos generalizados da pele (>10% da superfície corporal), (sinal de Nikolsky), (SSJ/síndrome de sobreposição de necrólise epidérmica tóxica (NET); NET) |
| 2B. Urticária OU lesões alvo típicas sem bolhas, vesículas ou úlceras nas lesões. | | | |

Para todas as experiências adversas de erupções cutâneas/exantemas/dermatites de Grau 3 e 4, recomenda-se veementemente documentar com fotografias o exantema.
ANEXO IV-A

DIVISÃO DE AIDS (DAIDS) DO
INTERNATIONAL MATERNAL PEDIATRIC ADOLESCENT AIDS
CLINICAL TRIALS GROUP (IMPAACT)

EXEMPLO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
LACTENTE: ETAPA 1 – REGIME 2R

P1115: Tratamento intensivo muito precoce de crianças infectadas por HIV para atingir a remissão do HIV:
estudo de fase I/II de prova de conceito
Versão 2.0, 17 de setembro de 2018

INTRODUÇÃO
Estamos solicitando sua permissão para que seu filho participe deste estudo de pesquisa, pois seu exame do Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), que causa a AIDS, foi positivo, e seu filho pode estar infectado com o vírus. Este estudo é patrocinado por: United States National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, NIH). O médico responsável pelo estudo neste centro é: (inserir o nome do pesquisador principal). Antes de decidir se deseja que seu bebê participe do estudo, queremos lhe passar mais informações sobre o estudo.


POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?
O objetivo principal deste estudo é descobrir se o uso precoce de medicamentos anti-HIV (ARVs) em até 48 horas após o nascimento pode proporcionar aos bebês infectados com HIV o controle do vírus HIV de tal modo que não possa ser detectado no sangue.Atualmente, quando as crianças com HIV começam a tomar ARVs, geralmente precisam continuar tomando para o resto da vida. Para os recém-nascidos que começam a tomar ARVs logo após o nascimento, pode ser possível parar de tomar ARVs futuramente por um período prolongado de tempo e permanecer saudável. Isso foi observado apenas em uma criança até agora. Essa criança iniciou os ARVs logo após o nascimento, depois interrompeu os ARVs e conseguiu se manter saudável, sem HIV detectado no sangue por mais de 2 anos. Cerca de 27 meses após a interrupção dos ARVs, o HIV foi detectado no sangue dessa criança e ela reiniciou os ARVs. A quantidade de HIV no sangue da criança caiu rapidamente, e a criança permaneceu saudável. Este estudo está sendo feito para descobrir se isso também pode acontecer com outros bebês que iniciam o uso de ARVs logo após o nascimento. Este estudo também busca os níveis de ARVs que sejam seguros e funcionem bem para bebês tão pequenos.

O QUE SEU BEBÊ PRECISA FAZER PARA PARTICIPAR DESTE ESTUDO?
Este estudo possui quatro etapas. Agora, estamos solicitando sua autorização para que seu filho participe apenas da Etapa 1. Esta etapa é para os bebês cujas mães têm HIV e ainda não se sabe se seus filhos também têm o vírus. O estudo fará o exame para confirmar se seu bebê tem HIV.

- Se seu filho NÃO for portador do HIV, ele ficará na Etapa 1 do estudo por 12 semanas.

- Se seu filho FOR portador do HIV, será solicitada a sua permissão para que seu filho participe da Etapa 2 do estudo. A Etapa 2 será explicada, e será solicitado que você assine outro termo de
consentimento livre e esclarecido para essa etapa. Uma folha de informações sobre as Etapas 2, 3 e 4 está anexada a este documento.

O restante do termo explica a Etapa 1, que engloba cinco consultas. Se você permitir que seu filho participe, a consulta de entrada será realizada hoje. As outras consultas serão feitas em 1, 2, 4 e 12 semanas. A consulta de entrada levará cerca de 4 horas. As outras consultas demorarão 1-2 horas.

**Na Consulta de Entrada**
- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Serão coletadas cerca de 2 colheres de chá (10 ml) do sangue do seu bebê:
  - exames de infecção por HIV e quantidade de HIV no sangue. Para esses exames, o sangue será coletado duas vezes, com pelo menos uma hora de intervalo, nas primeiras 48 horas após o nascimento.
  - Exames rotineiros de segurança. Esses exames verificam se há problemas nas células sanguíneas, no fígado e nos rins do seu filho, que às vezes podem ser efeitos colaterais dos ARVs.
  - Outros exames relacionados ao HIV.
- Seu filho tomará ARVs. Os ARVs podem incluir raltegravir, nevirapina e outros ARVs escolhidos pelo médico do estudo. A equipe do estudo informará você sobre os ARVs e como administrá-los ao seu filho. Alguns ARVs serão dados como parte do estudo. A equipe do estudo explicará onde conseguir os outros ARVs e se seu plano de saúde precisará pagar por eles. [Nota para os centros: este parágrafo pode ser modificado para refletir as práticas usuais de prescrição e dispensação de ARV em seu centro; observe, no entanto, que os ARVs fornecidos nesta etapa, além do raltegravir, não são fornecidos pelo estudo e deverão ser obtidos de fontes diferentes do estudo.]

**Nas Consultas da Semana 1 e 2**
- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Seu filho terá menos de 1 colher de chá (menos de 5 ml) de sangue coletado para os exames de segurança e relacionados ao HIV. Exames para detectar a quantidade de ARVs no sangue também serão feitos.

Os resultados dos primeiros exames do seu filho sobre infecção por HIV devem ficar prontos na consulta da Semana 2.

Se o seu filho tiver HIV, a Etapa 2 do estudo será explicada, e será solicitado que você assine outro termo de consentimento livre e esclarecido para essa etapa. Caso concorde, seu filho entrará na Etapa 2.

Se seu filho não tiver HIV, os ARVs iniciados na Consulta de Entrada serão interrompidos, e ARVs geralmente dados aos bebês para evitar a infecção pelo vírus serão fornecidos. A equipe do estudo explicará sobre essa mudança. Seu filho fará mais duas consultas (descritas abaixo) e depois sairá do estudo.

**Na consulta da Semana 4**
- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Seu filho terá menos de 1 colher de chá (menos de 5 ml) de sangue coletado somente se os exames de segurança realizados na Semana 2 exibirem resultados anormais. Se não, não haverá coleta de sangue.
- A equipe do estudo encaminhará você a outras fontes de cuidado para seu bebê fora do estudo, incluindo fontes de ARVs e exames de HIV. Mesmo que se descubra neste estudo que seu filho não é
portador do HIV, ele ainda poderá apresentar um resultado positivo posteriormente. É importante que ele faça o exame novamente com 6-10 semanas de vida.

Na consulta da Semana 12
- Será perguntado a você se seu filho fez algum exame de HIV desde a consulta da Semana 4.
- Seu filho terá menos de 1 colher de chá (menos de 5 ml) de sangue coletado para exames de infecção por HIV e outros exames relacionados ao HIV.
- A equipe do estudo orientará você a como obter os resultados do exame de HIV do seu filho. Conforme necessário, você também será informado sobre outras fontes de cuidados para o seu filho fora do estudo.

EXAME GENÉTICO
Alguns dos exames de sangue feitos neste estudo analisarão como os genes do seu bebê (DNA) afetam a resposta dele ao HIV e aos ARVs. Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu filho para informar os resultados desses exames. Isso ocorre porque esses exames geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu bebê. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode decidir não querer que o sangue do seu bebê seja usado para exame genético. Seu bebê ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Eu permito que o sangue do meu filho seja usado para exames genéticos como parte deste estudo.

____________ Sim  ____________ Não  ____________ Data

ARMAZENAMENTO DE SANGUE PARA USO FUTURO
Depois que os exames planejados para o estudo estiverem concluídos, poderá sobrar uma parte do sangue do seu filho. A rede IMPAACT (Rede Internacional de Estudos Clínicos de AIDS em Gestantes, Crianças e Adolescentes) gostaria de armazenar esse sangue para outras pesquisas no futuro. Se você concordar com isso, as amostras de sangue restantes do seu filho serão armazenadas e examinadas em laboratórios especiais que podem estar nos EUA e em outros países fora de [inserir país do centro]. Apenas pesquisadores aprovados terão acesso a elas. As pessoas que trabalham nos laboratórios também terão acesso a amostras do seu filho para acompanhar-las. Essas pessoas não terão informações que identifiquem diretamente o seu bebê. As amostras do seu bebê não serão vendidas ou usadas diretamente para a fabricação de produtos comerciais. Todos os estudos de investigação propostos utilizando amostras do seu filho serão revistos pela rede IMPAACT. Não há limite de tempo de armazenamento das amostras do seu bebê.

Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu bebê para informar os resultados desses futuros exames. Isso ocorre porque os exames de pesquisa geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu bebê. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que as amostras restantes do seu filho sejam usadas para futuras pesquisas. Seu bebê ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Você
também pode retirar a qualquer momento o consentimento para armazenar e utilizar futuramente as amostras do seu bebê. Se você retirar o seu consentimento, as amostras restantes serão destruídas.

Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Permito que as amostras de sangue restantes do meu bebê sejam armazenadas para uso em futuras pesquisas aprovadas pelo IMPAACT e relacionadas ao HIV.

__________ Sim  __________ Não  __________ Data

Eu permito que as amostras de sangue restantes do meu filho sejam usadas para exames genéticos como parte de futuros estudos de pesquisa relacionados ao HIV aprovados pelo IMPAACT.

__________ Sim  __________ Não  __________ Data

QUANTOS BEBÊS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?
Cerca de 450 bebês já participaram da Etapa 1 deste estudo. Outros 450, para somar um total de 900, são esperados a participar.

POR QUANTO TEMPO MEU BEBÊ PARTICIPARÁ DESTE ESTUDO?
Os bebês ficarão na Etapa 1 do estudo por 12 semanas.

POR QUE O MÉDICO TIRARIA O SEU FILHO DO ESTUDO ANTES DO FINAL?
O médico do estudo pode precisar tirar seu bebê da Etapa 1 antes do final deste estudo e sem a sua permissão pelos motivos listados abaixo. Caso isso aconteça, nenhuma outra informação será coletada, e nenhuma outra consulta do estudo ou exame laboratorial será feito.

- Você não está infectada com o HIV.
- Seu filho não vem mais à clínica para as consultas do estudo.
- O médico do estudo determina que continuar participando do estudo pode prejudicar a saúde ou o bem-estar do seu bebê.
- O estudo foi interrompido ou cancelado.

QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?
A coleta de sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou contusões onde a agulha penetrar no organismo. Um pequeno coágulo de sangue pode se formar no local onde o sangue foi retirado ou pode ocorrer inchaço na área. Existe um pequeno risco de pequena infecção no local da coleta de sangue. Tontura e desmaio também podem ocorrer.

Os bebês na Etapa 1 deste estudo receberão quatro ARVs. Os ARVs serão iniciados mais cedo do que o habitual (antes da confirmação do HIV no bebê). Além disso, a nevirapina será administrada em uma dose maior do que a habitual. Esta dosagem pode causar mais efeitos colaterais. Por exemplo, os ARVs podem causar diminuição nas células sanguíneas.

Alguns dos possíveis efeitos colaterais do raltegravir e nevirapina estão indicados abaixo. São os efeitos colaterais graves ou comuns que têm uma relação conhecida ou possível com esses ARVs. Esta não é uma lista completa de todos os efeitos colaterais. A equipe do estudo conversará sobre isso com você. Também informarão sobre os efeitos colaterais de outros ARVs que seu bebê receber. Apresente à equipe do estudo qualquer dúvida que possa ter sobre os ARVs e seus possíveis efeitos colaterais. Entre em contato com a equipe do estudo com quaisquer preocupações sobre a saúde do seu filho e possíveis efeitos colaterais.
**Raltegravir, (RAL, Isentress™)**
Merck Research Laboratories

Os seguintes efeitos colaterais foram associados ao raltegravir:

- Erupção cutânea que pode se tornar grave ou oferecer risco à vida. Contate a equipe do estudo imediatamente se seu filho desenvolver uma erupção cutânea.
- Dor de cabeça
- Náusea
- Dor de estômago e diarreia
- Fadiga
- Dificuldade para dormir
- Tontura
- Depressão, incluindo pensamentos e ações suicidas
- Sensação de ansiedade, paranoia
- Mudanças de comportamento, como hipo ou hiperatividade em crianças
- Falta de coordenação
- Sangramento fácil (diminuição da coagulação sanguínea, baixa contagem de plaquetas)
- Sensibilidade muscular, fraqueza ou lesão que pode ser grave e levar a danos nos rins

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou “alérgicas”. Essas reações podem causar alguns dos sintomas listados acima. Elas também podem afetar órgãos do corpo, como o fígado. Se o fígado for afetado, poderá ser grave. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais incluem:

- Amarelamento da pele ou do branco dos olhos
- Urina escura
- Fezes pálidas
- Perda de apetite
- Náusea ou vômito
- Dor ou sensibilidade no lado direito da barriga, abaixo das costelas
- cansaço ou sensação geral de doença

**Nevirapina (NVP)**
Os seguintes efeitos colaterais graves têm sido associados à nevirapina:

Lesão hepática grave, que pode resultar em morte e é frequentemente associada a uma erupção cutânea. Os indivíduos com exames de função hepática anormais antes de iniciar a nevirapina e os indivíduos com infecção ativa por Hepatite B ou C apresentam maior risco de dano hepático. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais estão listados acima.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou “alérgicas”. Essas reações raramente são fatais. Os sintomas que seu bebê pode ter são: erupção cutânea, febre, cansaço, dores musculares ou articulares, sensação semelhante à gripe, bolhas, feridas na boca, inchaço facial, olhos vermelhos e irritação nos olhos, sensação geral de mal-estar e/ou danos no fígado descritos acima, problemas renaís, e/ou alterações nos níveis de glóbulos brancos.

Ruptura muscular que causa dores nos músculos tem sido observada em algumas pessoas que têm reações dermatológicas e/ou hepáticas associadas à nevirapina.
A erupção cutânea é o efeito colateral mais comum associado à nevirapina. A maioria das erupções ocorre logo no início do tratamento. A erupção pode ser grave e raramente pode causar a morte.

O risco de desenvolver qualquer um dos efeitos colaterais graves acima listados é maior durante os primeiros meses de tratamento, mas também podem ocorrer mais tarde. Se seu filho desenvolver algum dos efeitos colaterais acima listados, não importa há quanto tempo estiver recebendo nevirapina, você deverá contactar a equipe do estudo imediatamente antes de administrar a próxima dose. O médico do estudo instruirá sobre o que fazer a seguir. Se você e seu médico decidirem parar o tratamento do seu bebê por causa de lesão hepática, hipersensibilidade ou reações cutâneas graves, ele nunca mais deverá tomar nevirapina.

Além dos efeitos colaterais graves acima listados, os efeitos colaterais adicionais incluem:
- Febre
- Dor de cabeça
- Problemas no estômago (náusea, vômito)

PARTICIPAR DESTE ESTUDO TRAZ BENEFÍCIOS?
Este estudo pode não trazer nenhum benefício direto para o seu bebê. As informações obtidas neste estudo podem ajudar outras pessoas infectadas com o HIV.

QUE OUTRAS OPCÕES, ALÉM DO ESTUDO, O SEU BEBÊ TEM?
Você pode optar por não permitir que seu bebê participe deste estudo. Você pode retirar seu bebê deste estudo a qualquer momento. Converse com a equipe do estudo sobre outras opções disponíveis para o seu bebê. Independente da sua decisão de participação ou não no estudo, a equipe do estudo falará sobre outras fontes de cuidados relacionados com o HIV disponíveis para você e seu bebê.

O QUE ACONTECE SE SEU BEBÊ SOFRE ALGUM DANO?
Se seu bebê sofrer algum dano em decorrência da participação no estudo, ele receberá imediatamente o tratamento adequado. Os custos desse tratamento serão pagos por você ou por seu plano de saúde. Não há nenhuma política de indenização, nem pela Instituição nem pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos- NIH/EUA, Você não está renunciando a nenhum de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido. [Nota para os centros: este parágrafo pode ser alterado para refletir as políticas e os procedimentos institucionais do seu centro, mas a declaração referente à indenização pelo NIH não deve ser alterada.]

E O SIGILO?
Centros nos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu bebê podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu bebê nem irá identificá-lo.

Para ajudar a proteger a privacidade do seu bebê, solicitamos um Certificado de Confidencialidade dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos- NIH/EUA. Com esse Certificado, os pesquisadores não podem ser forçados a divulgar informações que possam identificar o seu bebê, mesmo mediante intimação de qualquer tribunal local, estadual ou federal nas esferas cível, criminal, administrativa, legislativa ou outras. Os pesquisadores usarão o certificado para resistir a quaisquer exigências de informações que possam identificar o seu bebê, exceto nos casos explicados a seguir. O certificado não pode ser usado para a recusa de requisições feitas por funcionários do governo norte-americano para obtenção de informações usadas para fins de auditoria ou avaliação de projetos financiados pelo governo federal ou informações que precisem ser divulgadas para atender às exigências da agência regulatória dos Estados Unidos, a Food and Drug Administration - FDA.
Você deve compreender que o Certificado de Confidencialidade não impede você ou um integrante de sua família de divulgar voluntariamente informações sobre seu bebê ou sobre sua participação na pesquisa. Se uma empresa de seguros, um empregador ou outras partes obtiverem o seu consentimento por escrito para receber informações desse projeto de pesquisa, os pesquisadores não usarão o Certificado de Confidencialidade para preservar essas informações.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais.
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

Centros fora dos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu bebê podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu bebê nem irá identificá-lo.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration – FDA, a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?
Não há custo para as consultas do seu filho no estudo, exames ou exames de sangue. [Nota para os centros: sua participação neste estudo pode resultar em custos adicionais para você e para o seu plano de saúde.

Sua participação neste estudo pode resultar em custos adicionais para você e para o seu plano de saúde. Em alguns casos, e em algumas localidades, é possível que seu plano de saúde não cubra esses custos, porque seu filho está participando do estudo de pesquisa. [Nota para os centros: a informação sobre o seguro pode ser excluída caso não seja relevante para o seu centro.]
QUAIS SÃO OS DIREITOS DO SEU BEBÊ COMO PARTICIPANTE DE UMA PESQUISA?
A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode optar por não permitir que seu bebê participe deste estudo, ou pode tirar seu bebê do estudo a qualquer momento. Sua decisão não terá qualquer impacto sobre a participação do seu bebê em outros estudos realizados pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos – NIH/EUA e não resultará em qualquer penalidade ou perda de benefícios a que seu bebê tem direito.

Você será informado de quaisquer dados, do estudo em questão ou de outros estudos, que possam afetar a saúde e bem-estar de seu bebê ou a sua vontade de permitir que seu bebê continue no estudo. Se quiser conhecer os resultados deste estudo, quando estiverem disponíveis, avise a equipe do estudo.

O QUE DEVO FAZER SE TIVER DÚVIDAS OU DIFICULDADES?
Se você tiver alguma dúvida sobre este estudo ou algum dano decorrente do estudo, entre em contato com:
- nome do pesquisador ou outros integrantes da equipe do estudo
- número de telefone do contato acima

Se quiser fazer qualquer pergunta sobre os direitos de seu bebê como participante de pesquisa, entre em contato com:
- nome ou cargo do responsável no CRI/CE ou outro setor competente no centro
- número de telefone do contato acima

ASSINATURAS
Se você leu este termo de consentimento livre e esclarecido (ou este termo foi explicado a você), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda com a participação do seu bebê no estudo em questão, por favor, assine abaixo.

Nome do participante (em letra de forma)

Nome do pai ou responsável legal (extenso) 

Pai ou responsável legal 

Assinatura 

Data 

Membro da equipe que conduziu o processo de consentimento (extenso) 

Assinatura do Membro da Equipe 

Data 

Nome da testemunha 

Assinatura da testemunha 

Data
BREVE INFORMAÇÃO SOBRE AS ETAPAS 2, 3 E 4

Esta folha é somente para sua informação e não obtém o consentimento livre e esclarecido para as Etapas 2, 3 e 4.

Se você permitir que seu filho participe da Etapa 1 deste estudo, ele participará de consultas do estudo, conforme descrito no termo de consentimento livre e esclarecido da Etapa 1. Caso seja descoberto que seu filho está infectado com HIV, será solicitada a sua permissão para que seu filho participe da Etapa 2. A Etapa 2 será explicada em detalhes, e será solicitado que você assine um termo de consentimento livre e esclarecido separado para a Etapa 2 nesse momento. Posteriormente, seu filho poderá cumprir os requisitos do estudo para entrar nas Etapas 3 e 4. Caso isso ocorra, as Etapas 3 e 4 serão explicadas em detalhes, e será solicitado que você assine termos de consentimento livre e esclarecido separados para essas etapas.

Algumas informações importantes sobre as Etapas 2, 3 e 4 são as seguintes:

- Na Etapa 2, os bebês receberão 4 medicamentos anti-HIV (ARVs). Serão feitos exames de sangue para verificar a saúde dos bebês e a quantidade de HIV no sangue. Quando os bebês tomam ARVs, a quantidade de HIV no sangue deve cair para um nível que não pode mais ser detectado pelos exames do estudo.

- A partir dos 2 anos de idade, serão feitos exames para verificar se os bebês poderão se qualificar para entrar na Etapa 3. Os bebês que não se qualificarem para a Etapa 3 permanecerão na Etapa 2 até os 4 anos de idade.

- Os bebês que se qualificarem para a Etapa 3 deixarão de tomar os ARVs. Eles serão cuidadosamente monitorados, incluindo a verificação do HIV no sangue. Se o HIV for encontrado no sangue, os bebês entrarão na Etapa 4 e começarão a tomar os ARVs novamente. Caso contrário, eles permanecerão na Etapa 3, não tomando ARVs, por até 5 anos. Os bebês na Etapa 4 permanecerão no estudo até os 5 anos de idade ou até 6 meses após o HIV não ser mais detectado no sangue, o que ocorrer depois.

Nas Etapas 2, 3 e 4, os bebês participarão de consultas do estudo nas quais serão feitas perguntas sobre sua saúde, medicamentos e alimentação. Os bebês participarão de exames físicos e coleta de sangue para exames do estudo. Em alguns momentos, os bebês precisarão ir à clínica para consultas frequentes (por exemplo, toda semana por 4-6 semanas). Em outras ocasiões, as consultas serão mais distantes (por exemplo, a cada 4 semanas ou a cada 12 semanas).

Apresente à equipe do estudo qualquer dúvida que possa ter sobre este estudo. É importante que você tenha todas as informações de que precisa para decidir se deseja permitir que seu bebê participe.
ANEXO IV-B
DIVISÃO DE AIDS (DAIDS) DO
INTERNATIONAL MATERNAL PEDIATRIC ADOLESCENT AIDS
CLINICAL TRIALS GROUP (IMPAACT)

EXEMPLO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
LACTENTE: ETAPA 1 - REGIME 2RV

P1115: Tratamento intensivo muito precoce de crianças infectadas por HIV para atingir a remissão do HIV:
estudo de fase I/II de prova de conceito
Versão 2.0, 17 de setembro de 2018

INTRODUÇÃO
Estamos solicitando sua permissão para que seu filho participe deste estudo de pesquisa, pois seu exame
do Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), que causa a AIDS, foi positivo, e seu filho pode estar
infectado com o vírus. Este estudo é patrocinado por: United States National Institutes of Health
(Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, NIH). O médico responsável pelo estudo neste centro
é: (inserir o nome do pesquisador principal). Antes de decidir se deseja que seu bebê participe do estudo,
queremos lhe passar mais informações sobre o estudo.

Este documento é um termo de consentimento livre e esclarecido. Ele fornece informações sobre o
estudo. A equipe do estudo discutirá as informações com você. Fique à vontade para fazer perguntas a
qualquer momento. Se concordar em permitir que seu bebê participe do estudo, será solicitado que você
assine este termo. Você receberá uma cópia deste documento para armazenamento.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?
O objetivo principal deste estudo é descobrir se o uso precoce de medicamentos anti-HIV (ARVs) em até
48 horas após o nascimento pode proporcionar aos bebês infectados com HIV o controle do vírus HIV de
tal modo que não possa ser detectado no sangue. Atualmente, quando as crianças com HIV começam a
tomar ARVs, geralmente precisam continuar tomando para o resto da vida. Para os recém-nascidos que
começam a tomar ARVs logo após o nascimento, pode ser possível parar de tomar ARVs futuramente por
um período prolongado de tempo e permanecer saudável. Isso foi observado apenas em uma criança até
agora. Essa criança iniciou os ARVs logo após o nascimento, depois interrompeu os ARVs e conseguiu se
manter saudável, sem HIV detectado no sangue por mais de 2 anos. Cerca de 27 meses após a interrupção
dos ARVs, o HIV foi detectado no sangue dessa criança e ela reiniciou os ARVs. A quantidade de HIV
no sangue da criança caiu rapidamente, e a criança permaneceu saudável. Este estudo está sendo feito
para descobrir se isso também pode acontecer com outros bebês que iniciam o uso de ARVs logo após o
nascimento. Este estudo também busca os níveis de ARVs que sejam seguros e funcionem bem para
bebês tão pequenos.

O estudo também está examinando uma injeção experimental chamada VRC01. O estudo está analisando
a segurança do VRC01 quando é administrado a bebês. Ele também está analisando o efeito do VRC01 na
quantidade de HIV que pode ser detectada no sangue dos bebês. Para este estudo, o VRC01 é
administrado como uma injeção na pele da coxa.

O VRC01 é um anticorpo contra o HIV. Os anticorpos são produtos produzidos pelo sistema imunológico
para combater infecções. Os anticorpos também podem ser feitos em laboratórios. O VRC01 é feito em
laboratório.
O VRC01 foi examinado em experimentos laboratoriais e em animais e pessoas. Ele foi examinado em adultos negativos para HIV, adultos positivos para HIV e bebês nascidos de mães positivas para HIV. Experimentos laboratoriais mostraram que o VRC01 poderia ajudar a diminuir a quantidade de HIV no corpo. No entanto, ainda estamos nos estágios iniciais dos exames do VRC01 para descobrir quais podem ser os seus efeitos.

O QUE SEU BEBÊ PRECISA FAZER PARA PARTICIPAR DESTE ESTUDO?
Este estudo possui quatro etapas. Agora, estamos solicitando sua autorização para que seu filho participe apenas da Etapa 1. Esta etapa é para os bebês cujas mães têm HIV e ainda não se sabe se seus filhos também têm o vírus. O estudo fará o exame para confirmar se seu bebê tem HIV.

- Se seu filho NÃO for portador do HIV, ele ficará na Etapa 1 do estudo por 12 semanas.
- Se seu filho FOR portador do HIV, será solicitada a sua permissão para que seu filho participe da Etapa 2 do estudo. A Etapa 2 será explicada, e você será solicitado(a) a assinar outro termo de consentimento livre e esclarecido para essa etapa. Uma folha de informações sobre as Etapas 2, 3 e 4 está anexada a este documento.

O restante do termo explica a Etapa 1, que engloba cinco consultas. Se você permitir que seu filho participe, a consulta de entrada será realizada hoje. As outras consultas serão feitas em 1, 2, 4 e 12 semanas. A consulta de entrada levará cerca de 4 horas. As outras consultas demorarão 1-2 horas.

Na Consulta de Entrada
- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Serão coletadas cerca de 2 colheres de chá (10 ml) do sangue do seu bebê:
  - exames de infecção por HIV e quantidade de HIV no sangue. Para esses exames, o sangue será coletado duas vezes, com pelo menos uma hora de intervalo, nas primeiras 48 horas após o nascimento.
  - Exames rotineiros de segurança. Esses exames verificam se há problemas nas células sanguíneas, no fígado e nos rins do seu filho, que às vezes podem ser efeitos colaterais dos ARVs.
  - Outros exames relacionados ao HIV.
- Seu filho tomará ARVs. Os ARVs podem incluir raltegravir, nevirapina e outros ARVs escolhidos pelo médico do estudo. A equipe do estudo informará você sobre os ARVs e como administrá-los ao seu filho. Alguns ARVs serão dados como parte do estudo. A equipe do estudo explicará onde conseguir os outros ARVs e se seu plano de saúde precisará pagar por eles. [Nota para os centros: este parágrafo pode ser modificado para refletir as práticas usuais de prescrição e dispensação de ARV em seu centro; observe, no entanto, que os ARVs fornecidos nesta etapa, além do raltegravir, não são fornecidos pelo estudo e deverão ser obtidos de fontes diferentes do estudo.]
- Seu filho receberá uma injeção de VRC01. Após a injeção, seu filho deverá permanecer na clínica por pelo menos 2 horas, a equipe do estudo verificará as reações à injeção.

Por 7 dias após a injeção do VRC01, você será solicitado(a) a medir a temperatura do seu filho em casa e anotar como ele/ela está. Vamos mostrar como fazer isso. Se o seu filho tiver algum problema, você será solicitado(a) a entrar em contato com a equipe do estudo e levar seu filho para a clínica. Se o seu filho tiver alguma reação ao VRC01, como vermelhidão no local onde o VRC01 foi injetado, poderemos tirar uma foto da reação. A foto ajudará os médicos que trabalham no estudo a avaliar a reação.

Nas Consultas da Semana 1 e 2
- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
Seu bebê fará um exame físico.
Seu filho terá menos de 1 colher de chá (menos de 5 ml) de sangue coletado para os exames de segurança e relacionados ao HIV. Exames para detectar a quantidade de ARVs e VRC01 no sangue também serão feitos.

Os resultados dos primeiros exames do seu filho sobre infecção por HIV devem ficar prontos na consulta da Semana 2.

Se o seu filho tiver HIV, a Etapa 2 do estudo será explicada, e será solicitado que você assine outro termo de consentimento livre e esclarecido para essa etapa. Caso concorde, seu filho entrará na Etapa 2. Se seu filho não tiver HIV, os ARVs iniciados na Consulta de Entrada serão interrompidos, e ARVs geralmente dados aos bebês para evitar a infecção pelo vírus serão fornecidos. A equipe do estudo explicará sobre essa mudança. Seu filho fará mais duas consultas (descritas abaixo) e depois sairá do estudo.

Na consulta da Semana 4
- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Seu filho terá menos de 1 colher de chá (menos de 5 ml) de sangue coletado somente se os exames de segurança realizados na Semana 2 exibirem resultados anormais. Se não, não haverá coleta de sangue.
- A equipe do estudo encaminhará você a outras fontes de cuidado para seu bebê fora do estudo, incluindo fontes de ARVs e exames de HIV. Mesmo que se descubra neste estudo que seu filho não é portador do HIV, ele ainda poderá apresentar um resultado positivo posteriormente. É importante que ele faça o exame novamente com 6-10 semanas de vida.

Na consulta da Semana 12
- Será perguntado a você se seu filho fez algum exame de HIV desde a consulta da Semana 4.
- Seu filho terá menos de 1 colher de chá (menos de 5 ml) de sangue coletado para exames de infecção por HIV e outros exames relacionados ao HIV.
- A equipe do estudo orientará você a como obter os resultados do exame de HIV do seu filho. Conforme necessário, você também será informado sobre outras fontes de cuidados para o seu filho fora do estudo.

EXAME GENÉTICO
Alguns dos exames de sangue feitos neste estudo analisarão como os genes do seu bebê (DNA) afetam a resposta dele ao HIV e aos ARVs. Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu filho para informar os resultados desses exames. Isso ocorre porque esses exames geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu bebê. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode decidir não querer que o sangue do seu bebê seja usado para exame genético. Seu bebê ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.
Eu permito que o sangue do meu filho seja usado para exames genéticos como parte deste estudo.

____________ Sim    ___________ Não    ___________ Data

ARMAZENAMENTO DE SANGUE PARA USO FUTURO
Depois que os exames planejados para o estudo estiverem concluídos, poderá sobrar uma parte do sangue do seu filho. A rede IMPAACT (Rede Internacional de Estudos Clínicos de AIDS em Gestantes, Crianças e Adolescentes) gostaria de armazenar esse sangue para outras pesquisas no futuro. Se você concordar com isso, as amostras de sangue restantes do seu filho serão armazenadas e examinadas em laboratórios especiais que podem estar nos EUA e em outros países fora de [inserir país do centro]. Apenas pesquisadores aprovados terão acesso a elas. As pessoas que trabalham nos laboratórios também terão acesso a amostras do seu filho para acompanhá-las. Essas pessoas não terão informações que identifiquem diretamente o seu bebê. As amostras do seu bebê não serão vendidas ou usadas diretamente para a fabricação de produtos comerciais. Todos os estudos de investigação propostos utilizando amostras do seu filho serão revistos pela rede IMPAACT. Não a limite de tempo de armazenamento das amostras do seu bebê.

Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu bebê para informar os resultados desses futuros exames. Isso ocorre porque os exames de pesquisa geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu bebê. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que as amostras restantes do seu filho sejam usadas para futuras pesquisas. Seu bebê ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Você também pode retirar a qualquer momento o consentimento para armazenar e utilizar futuramente as amostras do seu bebê. Se você retirar o seu consentimento, as amostras restantes serão destruídas.

Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Permito que as amostras de sangue restantes do meu bebê sejam usadas para futuras pesquisas aprovadas pelo IMPAACT e relacionadas ao HIV.

____________ Sim    ___________ Não    ___________ Data

Eu permito que as amostras de sangue restantes do meu filho sejam usadas para exames genéticos como parte de futuros estudos de pesquisa relacionados ao HIV aprovados pelo IMPAACT.

____________ Sim    ___________ Não    ___________ Data

QUANTOS BEBÊS PARTICIPARÃO Deste ESTUDO?
Cerca de 450 bebês já participaram da Etapa 1 deste estudo. Outros 450, para somar um total de 900, são esperados a participar.

POR QUANTO TEMPO MEU BEBÊ PARTICIPARÁ Deste ESTUDO?
Os bebês ficarão na Etapa 1 do estudo por 12 semanas.

POR QUE O MÉDICO TIRARIA O SEU FILHO DO ESTUDO ANTES DO FINAL?
O médico do estudo pode precisar tirar seu bebê da Etapa 1 antes do final deste estudo e sem a sua permissão pelos motivos listados abaixo. Caso isso aconteça, nenhuma outra informação será coletada, e nenhuma outra consulta do estudo ou exame laboratorial será feito.

- Você não está infectada com o HIV.
- Seu filho não vem mais à clínica para as consultas do estudo.
- O médico do estudo determina que continuar participando do estudo pode prejudicar a saúde ou o bem-estar do seu bebê.
- O estudo foi interrompido ou cancelado.

**QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?**
A coleta de sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou contusões onde a agulha penetrar no organismo. Um pequeno coágulo de sangue pode se formar no local onde o sangue foi retirado ou pode ocorrer inchaço na área. Existe um pequeno risco de pequena infecção no local da coleta de sangue. Tontura e desmaio também podem ocorrer.

**QUAIS SÃO OS RISCOS DOS ARVs?**
Os bebês na Etapa 1 deste estudo receberão quatro ARVs. Os ARVs serão iniciados mais cedo do que o habitual (antes da confirmação do HIV no bebê). Além disso, a nevirapina será administrada em uma dose maior do que a habitual. Esta dosagem pode causar mais efeitos colaterais. Por exemplo, os ARVs podem causar diminuição nas células sanguíneas.

Alguns dos possíveis efeitos colaterais do raltegravir e nevirapina estão indicados abaixo. São os efeitos colaterais graves ou comuns que têm uma relação conhecida ou possível com esses ARVs. Esta não é uma lista completa de todos os efeitos colaterais. A equipe do estudo conversará sobre isso com você. Também informarão sobre os efeitos colaterais de outros ARVs que seu bebê receber. Apresente à equipe do estudo qualquer dúvida que possa ter sobre os ARVs e seus possíveis efeitos colaterais. Entre em contato com a equipe do estudo com quaisquer preocupações sobre a saúde do seu filho e possíveis efeitos colaterais.

**Raltegravir, (RAL, Isentress™)**
Merck Research Laboratories

Os seguintes efeitos colaterais foram associados ao raltegravir:

- Erupção cutânea que pode se tornar grave ou oferecer risco à vida. Contate a equipe do estudo imediatamente se seu filho desenvolver uma erupção cutânea.
- Dor de cabeça
- Náusea
- Dor de estômago e diarreia
- Fadiga
- Dificuldade para dormir
- Tontura
- Depressão, incluindo pensamentos e ações suicidas
- Sensação de ansiedade, paranoia
- Mudanças de comportamento, como hipo ou hiperatividade em crianças
- Falta de coordenação
- Sangramento fácil (diminuição da coagulação sanguínea, baixa contagem de plaquetas)
- Sensibilidade muscular, fraqueza ou lesão que pode ser grave e levar a danos nos rins
Podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou “alérgicas”. Essas reações podem causar alguns dos sintomas listados acima. Eles também podem afetar órgãos do corpo, como o fígado. Se o fígado for afetado, poderá ser grave. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais incluem:

- Amarelamento da pele ou do branco dos olhos
- Urina escura
- Fezes pálidas
- Perda de apetite
- Náusea ou vômito
- Dor ou sensibilidade no lado direito da barriga, abaixo das costelas
- Cansaço ou sensação geral de doença

Nevirapina (NVP)
Os seguintes efeitos colaterais graves têm sido associados à nevirapina:

Lesão hepática grave, que pode resultar em morte e é frequentemente associada a uma erupção cutânea. Os indivíduos com exames de função hepática anormais antes de iniciar a nevirapina e os indivíduos com infecção ativa por Hepatite B ou C apresentam maior risco de dano hepático. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais estão listados acima.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou “alérgicas”. Essas reações são raramente fatais. Os sintomas que seu bebê pode ter são: erupção cutânea, febre, cansaço, dores musculares ou articulares, sensação semelhante à gripe, bolhas, feridas na boca, inchaço facial, olhos vermelhos e irritação nos olhos, sensação geral de mal-estar e/ou danos no fígado descritos acima, problemas renais, e/ou alterações nos níveis de glóbulos brancos.

Ruptura muscular que causa dores nos músculos tem sido observada em algumas pessoas que têm reações dermatológicas e/ou hepáticas associadas à nevirapina.

A erupção cutânea é o efeito colateral mais comum associado à nevirapina. A maioria das erupções ocorre logo no início do tratamento. A erupção pode ser grave e raramente pode causar a morte.

O risco de desenvolver qualquer um dos efeitos colaterais graves acima listados é maior durante os primeiros meses de tratamento, mas também podem ocorrer mais tarde. Se seu filho desenvolver algum dos efeitos colaterais acima listados, não importa há quanto tempo estiver recebendo nevirapina, você deve contactar a equipe do estudo imediatamente antes de administrar a próxima dose. O médico do estudo instruirá sobre o que fazer a seguir. Se você e seu médico decidirem parar o tratamento do seu bebê por causa de lesão hepática, hipersensibilidade ou reações cutâneas graves, ele nunca mais deverá tomar nevirapina.

Além dos efeitos colaterais graves acima listados, os efeitos colaterais adicionais incluem:
- Febre
- Dor de cabeça
- Problemas no estômago (náusea, vômito)

QUAIS SÃO OS RISCOS DO VRC01?
O VRC01 é um medicamento experimental. Ele não está aprovado para uso em adultos ou bebês nascidos de mães com HIV. Não sabemos se o VRC01 é seguro para uso em pessoas. Também não sabemos se o
VRC01 é útil como tratamento para o HIV. O VRC01 está sendo examinado em estudos de pesquisa para descobrirmos mais sobre isso. Este estudo ajudará a obter mais informações sobre o uso de VRC01 em bebês.

O VRC01 será administrado como uma injeção na pele. Este tipo de injeção pode causar ardor, coceira, desconforto, dor, vermelhidão, contusões, inchaço ou um pequeno corte por onde a agulha entra na pele. Raramente, esse tipo de injeção pode causar infecção.

Em março de 2018, mais de 3.900 adultos negativos e positivos para HIV receberam VRC01 em estudos de pesquisa nos Estados Unidos, Botswana, Malawi, África do Sul, Zimbábue e outros países. Algumas pessoas tiveram reações leves ou moderadas, como coceira, vermelhidão ou inchaço, no local onde VRC01 foi injetado. Algumas pessoas se sentiram cansadas ou tiveram desconforto corporal leve, dores musculares ou articulares, dor de cabeça, calafrios ou náusea após receber as injeções. Algumas pessoas tiveram irritação na pele enquanto o VRC01 era administrado ou logo após sua administração. Em alguns casos, a irritação foi grave. Uma pessoa apresentou desconforto no peito, e uma desmaiou. Algumas pessoas apresentaram resultados anormais nos exames de células sanguíneas, figado ou rins. Eles voltaram ao normal depois de alguns dias ou semanas.

Em março de 2018, 40 bebês nascidos de mães portadoras do HIV receberam o VRC01 em um estudo de pesquisa feito pela rede IMPAACT nos Estados Unidos, África do Sul e Zimbábue. A maioria desses bebês apresentou vermelhidão, inchaço ou uma pequena lesão onde o VRC01 foi injetado, que durou pouco tempo. Não foram observados outros efeitos considerados causados por VRC01, e nenhum problema grave de saúde ocorreu.

É possível que os bebês que recebem VRC01 neste estudo possam desenvolver “resistência” ao VRC01 ou outros anticorpos como VRC01. Se houver o desenvolvimento de resistência, os anticorpos poderão não ser eficazes para ajudar a controlar o HIV do bebê. Neste estudo, o risco de resistência é minimizado com a administração do VRC01 com ARVs.

Outros anticorpos diferentes do VRC01 foram administrados a pessoas para outras doenças. Com esses anticorpos, a maioria dos efeitos colaterais acontecem nas primeiras 24 horas, incluindo: febre, calafrios, tremores, náuseas, vômitos, dor, dor de cabeça, tontura, dificuldade para respirar, pressão arterial alta ou baixa, coceira, alterações na cor ou na textura da pele, irritação, inchaço dos lábios ou rosto, diarreia, batimento cardíaco acelerado ou dor no peito. Raramente, alguns anticorpos causaram reações graves que podem ser fatais.

Um tipo de reação grave pode ocorrer logo após a administração de um anticorpo. Ela inclui dificuldade para respirar, possivelmente levando a um baixo nível de oxigênio no sangue, pressão arterial baixa, irritação ou alteração da cor ou textura da pele e inchaço na boca e no rosto. Um segundo tipo de reação grave pode ocorrer após alguns dias e até 3 semanas após a administração de um anticorpo. Ela inclui coceira, alterações na cor ou na textura da pele, febre, inchaço dos linfonodos, dores musculares e nas articulações, problemas renais, desconforto no peito e falta de ar. Raramente, os anticorpos usados para tratar outras doenças têm sido relacionados a uma doença do sangue que interfere na coagulação do sangue, câncer, danos ao músculo cardíaco e ao sistema imunológico do corpo atacando células saudáveis.

Essas reações ou efeitos colaterais raros não foram observados em outros estudos do VRC01. No entanto, é possível que os bebês deste estudo possam ter esses tipos de reações. Os bebês também podem ter outras reações ou efeitos colaterais que ainda não conhecemos.
A equipe do estudo verificará cuidadosamente os bebês deste estudo em relação a reações e efeitos colaterais. Entre em contato com a equipe do estudo se algum desses problemas ou quaisquer outros problemas ocorrerem.

PARTICIPAR DESTE ESTUDO TRAZ BENEFÍCIOS?
Este estudo pode não trazer nenhum benefício direto para o seu bebê. As informações obtidas neste estudo podem ajudar outras pessoas infectadas com o HIV.

QUE OUTRAS OPÇÕES, ALÉM DO ESTUDO, MEU BEBÊ TEM?
Você pode optar por não permitir que seu bebê participe deste estudo. Você pode retirar seu bebê deste estudo a qualquer momento. Converse com a equipe do estudo sobre outras opções disponíveis para o seu bebê. Independentemente da sua decisão de participação ou não no estudo, a equipe do estudo falará sobre outras fontes de cuidados relacionados com o HIV disponíveis para você e seu bebê.

O QUE ACONTECE SE SEU BEBÊ SOFRE ALGUM DANO?
Se seu bebê sofrer algum dano em decorrência da participação no estudo, ele receberá imediatamente o tratamento adequado. Os custos desse tratamento serão pagos por você ou por seu plano de saúde. Não há nenhuma política de indenização, nem pela instituição nem pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos – NIH/EUA. Você não está renunciando a nenhum de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido. [Nota para os centros: este parágrafo pode ser alterado para refletir as políticas e os procedimentos institucionais do seu centro, mas a declaração referente à indenização pelo NIH não deve ser alterada.]

E O SIGILO?
Centros nos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu bebê podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu bebê nem irá identificá-lo.

Para ajudar a proteger a privacidade do seu bebê, solicitamos um Certificado de Confidencialidade dos Institutos Nacionais dos Estados Unidos – NIH/EUA. Com esse Certificado, os pesquisadores não podem ser forçados a divulgar informações que possam identificar o seu bebê, mesmo mediante intimação de qualquer tribunal local, estadual ou federal nas esferas cível, criminal, administrativa, legislativa ou outras. Os pesquisadores usarão o certificado para resistir a quaisquer exigências de informações que possam identificar o seu bebê, exceto nos casos explicados a seguir. O certificado não pode ser usado para a recusa de requisições feitas por funcionários do governo norte-americano para obtenção de informações usadas para fins de auditoria ou avaliação de projetos financiados pelo governo federal ou informações que precisem ser divulgadas para atender às exigências da agência regulatória Norte Americana (Food and Drug Administration (FDA/EUA)).

Você deve compreender que o Certificado de Confidencialidade não impede você ou um integrante de sua família de divulgar voluntariamente informações sobre seu bebê ou sobre sua participação na pesquisa. Se uma empresa de seguros, um empregador ou outras partes obtiverem o seu consentimento por escrito para receber informações desse projeto de pesquisa, os pesquisadores não usarão o Certificado de Confidencialidade para preservar essas informações.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
- [insirer o nome do CRI/CE do centro]
- [insirer o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [insirer o nome de outras entidades regulatórias do centro]
US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
A rede IMPAACT que coordena o estudo
A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

Centros fora dos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu bebê podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu bebê nem irá identificá-lo.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome de entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?
Não há custo para as consultas do seu filho no estudo, exames ou exames de sangue. [Nota para os centros: sua participação neste estudo pode resultar em custos adicionais para você e para o seu plano de saúde.

Sua participação neste estudo pode resultar em custos adicionais para você e para o seu plano de saúde. Em alguns casos, e em algumas localidades, é possível que seu plano de saúde não cubra esses custos, porque seu filho está participando do estudo de pesquisa. [Nota para os centros: a informação sobre o seguro pode ser excluída caso não seja relevante para o seu centro.]

QUAIS SÃO OS DIREITOS DO SEU BEBÊ COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA?
A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode optar por não permitir que seu bebê participe deste estudo, ou pode tirar seu bebê do estudo a qualquer momento. Sua decisão não terá qualquer impacto sobre a participação do seu bebê em outros estudos realizados pelos Institutos Nacionais dos Estados Unidos – NIH/EUA, e não resultará em qualquer penalidade ou perda de benefícios a que seu bebê tem direito.
Você será informado de quaisquer dados, do estudo em questão ou de outros estudos, que possam afetar a saúde e bem-estar de seu bebê ou a sua vontade de permitir que seu bebê continue no estudo. Se quiser conhecer os resultados deste estudo, quando estiverem disponíveis, avise a equipe do estudo.

O QUE DEVO FAZER SE TIVER DÚVIDAS OU DIFICULDADES?

Se você tiver alguma dúvida sobre este estudo ou algum dano decorrente do estudo, entre em contato com:
- nome do pesquisador ou outros integrantes da equipe do estudo
- número de telefone do contato acima

Se quiser fazer qualquer pergunta sobre os direitos de seu bebê como participante de pesquisa, entre em contato com:
- nome ou cargo do responsável no CRI/CE ou outro setor competente no centro
- número de telefone do contato acima

ASSINATURAS

Se você leu este termo de consentimento livre e esclarecido (ou este termo foi explicado a você), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda com a participação do seu bebê no estudo em questão, por favor, assine abaixo.

Nome do participante (em letra de forma)

Nome do pai ou responsável legal (extenso) | Pai ou responsável legal | Data
--- | --- | ---
| Assinatura |

Membro da equipe que conduziu o processo de consentimento (extenso) | Assinatura do Membro da equipe | Data
--- | --- | ---

Nome da testemunha | Assinatura da testemunha | Data
--- | --- | ---
BREVE INFORMAÇÃO SOBRE AS ETAPAS 2, 3 E 4

Esta folha é somente para sua informação e não obtém o consentimento livre e esclarecido para as Etapas 2, 3 e 4.

Se você permitir que seu filho participe da Etapa 1 deste estudo, ele participará de consultas do estudo, conforme descrito no termo de consentimento livre e esclarecido da Etapa 1. Caso seja descoberto que seu filho está infectado com HIV, será solicitada a sua permissão para seu filho participar da Etapa 2. A Etapa 2 será explicada em detalhes, e será solicitado que você assine um termo de consentimento livre e esclarecido separado para a Etapa 2 nesse momento. Posteriormente, seu filho poderá cumprir os requisitos do estudo para entrar nas Etapas 3 e 4. Caso isso ocorra, as Etapas 3 e 4 serão explicadas em detalhes, e será solicitado que você assine termos de consentimento livre e esclarecido separados para essas etapas.

Algumas informações importantes sobre as Etapas 2, 3 e 4 são as seguintes:

- Na Etapa 2, os bebês receberão 4 medicamentos anti-HIV (ARVs). Os bebês também receberão mais 3 injeções de VRC01. Serão feitos exames de sangue para verificar a saúde dos bebês e a quantidade de HIV no sangue. Quando os bebês tomam ARVs, a quantidade de HIV no sangue deve cair para um nível que não pode mais ser detectado pelos exames do estudo.

- A partir dos 2 anos de idade, serão feitos exames para verificar se os bebês poderão se qualificar para entrar na Etapa 3. Os bebês que não se qualificarem para a Etapa 3 permanecerão na Etapa 2 até os 4 anos de idade.

- Os bebês que se qualificarem para a Etapa 3 deixarão de tomar os ARVs. Eles serão cuidadosamente monitorados, incluindo a verificação do HIV no sangue. Se o HIV for encontrado no sangue, os bebês entrarão na Etapa 4 e começarão a tomar os ARVs novamente. Caso contrário, eles permanecerão na Etapa 3, não tomando ARVs, por até 5 anos. Os bebês na Etapa 4 permanecerão no estudo até os 5 anos de idade ou até 6 meses após o HIV não ser mais detectado no sangue, o que ocorrer depois.

Nas Etapas 2, 3 e 4, os bebês participarão de consultas do estudo nas quais serão feitas perguntas sobre sua saúde, medicamentos e alimentação. Os bebês participarão de exames físicos e coleta de sangue para exames do estudo. Em alguns momentos, os bebês precisarão ir à clínica para consultas frequentes (por exemplo, toda semana por 4-6 semanas). Em outras ocasiões, as consultas serão mais distantes (por exemplo, a cada 4 semanas ou a cada 12 semanas).

Apresente à equipe do estudo qualquer dúvida que possa ter sobre este estudo. É importante que você tenha todas as informações de que precisa para decidir se deseja permitir que seu bebê participe.
ANEXO IV-C

DIVISÃO DE AIDS (DAIDS) DO
INTERNATIONAL MATERNAL PEDIATRIC ADOLESCENT AIDS
CLINICAL TRIALS GROUP (IMPAACT)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA AMOSTRA
LACTENTE: ETAPA 2 – REGIMES 1L e 2R

P1115: Tratamento intensivo muito precoce de crianças infectadas por HIV para atingir a remissão do HIV:
estudo de fase I/II de prova de conceito
Versão 2.0, 17 de setembro de 2018

INTRODUÇÃO
Estamos solicitando sua permissão para que seu bebê participe deste estudo de pesquisa, pois ele teve confirmada a infecção por HIV, o vírus que causa a AIDS, e começou a tomar medicamentos anti-HIV (ARVs) dentro de 48 horas após o nascimento. Este estudo é patrocinado por: United States National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, NIH). O médico responsável pelo estudo neste centro é: (inserir o nome do investigador principal). Antes de decidir se deseja que seu bebê participe do estudo, queremos lhe passar mais informações sobre o estudo.


POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?
O objetivo principal deste estudo é descobrir se o uso precoce de ARVs em até 48 horas após o nascimento pode proporcionar aos bebês infectados com HIV o controle do vírus de tal modo que não possa ser detectado no sangue. Atualmente, quando as crianças com HIV começam a tomar ARVs, geralmente precisam continuar tomando para o resto da vida. Para os recém-nascidos que começam a tomar ARVs logo após o nascimento, pode ser possível parar de tomar ARVs futuramente por um período prolongado de tempo e permanecer saudável. Isso foi observado apenas em uma criança até agora. Essa criança iniciou os ARVs logo após o nascimento, depois interrompeu os ARVs e conseguiu se manter saudável, sem HIV detectado no sangue por mais de 2 anos. Cerca de 27 meses após a interrupção dos ARVs, o HIV foi detectado no sangue dessa criança e ela reiniciou os ARVs. A quantidade de HIV no sangue da criança caiu rapidamente, e a criança permaneceu saudável. Este estudo está sendo feito para descobrir se isso também pode acontecer com outros bebês que iniciam o uso de ARVs logo após o nascimento. Este estudo também busca os níveis de ARVs que sejam seguros e funcionem bem para bebês tão pequenos.

O QUE SEU FILHO PRECISA FAZER PARA PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

Para participar da Etapa 2, deve-se fazer o exame para confirmar se o seu bebê está infectado com o HIV. Se os resultados dos exames necessários estiverem disponíveis a partir da Etapa 1 deste estudo ou no prontuário do seu bebê, esses resultados podem ser usados para a Etapa 2. Se não, outros exames serão feitos para o estudo. Aproximadamente 1 colher de chá (5 ml) de sangue será coletada para este exame. Se não for confirmada a infecção, seu bebê não poderá mais participar do estudo. A equipe do estudo...
explicará isso a você e irá encaminhá-lo para outras fontes de assistência para o seu bebê fora do estudo. É importante que o seu filho faça novamente o exame de HIV quando atingir 6-10 semanas de idade.

Se você permitir que seu filho participe da Etapa 2, a consulta de entrada na Etapa 2 (descrita abaixo) será realizada hoje. Depois disso, seu filho poderá continuar na Etapa 2 por aproximadamente 4 anos. Cada consulta na Etapa 2 levará cerca de duas horas.

**Entrada na Etapa 2**

- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Serão coletadas cerca de 2 colheres de chá (10 ml) do sangue do seu bebê:
  - Exames rotineiros de segurança. Esses exames verificam se há problemas nas células sanguíneas, no fígado e nos rins do seu filho, que às vezes podem ser efeitos colaterais dos ARVs.
  - Testes de como o sistema imunológico está funcionando e a quantidade de HIV no sangue.
  - Testes da quantidade de ARVs no sangue.
  - Outros exames relacionados ao HIV.
- Seu filho terá cerca de 1 colher de chá (5 ml) de urina coletada para exames posteriores. Os exames posteriores procurarão por uma infecção causada pelo vírus citomegalovírus.
- Seu bebê continuará a tomar ARVs. Os ARVs podem incluir raltegravir, lopinavir/ritonavir, nevirapina e outros ARVs escolhidos pelo médico do estudo. A equipe do estudo informará você sobre os ARVs e como administrá-los ao seu filho. Alguns ARVs serão dados como parte do estudo. A equipe do estudo explicará onde conseguir os outros ARVs e se seu plano de saúde precisará pagar por eles. [Nota para os centros: este parágrafo pode ser modificado para refletir as práticas usuais de prescrição e dispensação de ARV em seu centro; observe, no entanto, que os ARVs fornecidos nesta etapa, além do raltegravir, não são fornecidos pelo estudo e deverão ser obtidos de fontes diferentes do estudo.]

**Consultas da Etapa 2 nos primeiros 6 meses**

(Semanas 1, 2, 4, 5, 9, 12, 16, 20 e 24)

Haverá 9 consultas nos primeiros 6 meses. As consultas serão menos espaçadas no início (a cada 1-2 semanas), depois mais espaçadas (a cada 4 semanas), à medida em que seu bebê for crescendo.

- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Serão coletadas até aproximadamente 2 colheres de chá (10ml) de sangue do seu filho para os mesmos tipos de exames feitos na entrada do estudo. Exames diferentes de segurança e relacionados ao HIV serão feitos nas consultas. Exames para detectar a quantidade de HIV no sangue serão feitos na maioria das consultas. Exames para detectar a quantidade de ARVs no sangue serão feitos em algumas consultas.
- Durante este período, os ARVs do seu bebê podem ser alterados. Por exemplo, à medida que o bebê cresce, as doses podem ser aumentadas. Alguns ARVs podem ser interrompidos e outros podem ser iniciados. Conforme necessário, você receberá ARVs para seu filho e instruções sobre como administrá-los. [Nota para os centros: o mesmo que acima.]

**Consultas da Etapa 2 dos 6 aos 18 meses de idade**

(Semanas 28 a 72)

As consultas ocorrerão a cada 4 semanas.

- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu filho fará um exame físico e uma coleta de sangue (aproximadamente 2-3 colheres de chá ou 10-15 ml) a cada três consultas (a cada 12 semanas). Exames diferentes de segurança e relacionados ao HIV serão feitos nas consultas. Exames da quantidade de HIV no sangue serão feitos a cada 12 semanas.
• As consultas em que não haverá exame físico nem coleta de sangue poderão ser feitas pelo telefone.
• Durante este período, os ARVs do seu bebê podem ser alterados. Dependendo da quantidade de HIV detectado no sangue, um dos ARVs (nevirapina) pode ser interrompido. Outras alterações também podem ser feitas. Conforme necessário, você receberá ARVs para seu filho e instruções sobre como administrá-los. [Nota para os centros: o mesmo que acima.]

Consultas da Etapa 2 dos 18 aos 48 meses de idade (4 anos)
(Semanas 84 a 192)
As consultas ocorrerão a cada 12 semanas.
• Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
• Seu bebê fará um exame físico.
• Serão coletadas cerca de 2-4 colheres de chá (10-20 ml) do sangue do seu filho. Exames diferentes de segurança e relacionados ao HIV serão feitos nas consultas. Exames para detectar a quantidade de HIV no sangue serão feitos em cada consulta.
• Durante este período, os ARVs do seu bebê podem ser alterados. Conforme necessário, você receberá ARVs para seu filho e instruções sobre como administrá-los. [Nota para os centros: o mesmo que acima.]

Durante esse período, os resultados dos exames do seu filho serão analisados para verificar se ele cumpre os requisitos do estudo para interromper o uso de ARVs. Se esses requisitos forem cumpridos no prazo de 4 anos, o médico do estudo se encontrará com você para discutir isso. O médico informará a você sobre a saúde do seu filho e os resultados dos exames mais recentes. O médico também atualizará você sobre o que foi descoberto fora deste estudo em relação a como controlar o HIV e o início e a interrupção de ARVs. Como esperamos descobrir novas informações ao longo do tempo, queremos que você tenha as informações mais atualizadas. Fique à vontade para fazer perguntas a qualquer momento.

Se o seu filho não cumprir os requisitos para parar de tomar os ARVs, ou se você não quiser que o seu filho pare de tomar ARVs, ele permanecerá no estudo por cerca de 4 anos. Após esse prazo, seu filho sairá do estudo. A equipe do estudo informará a você sobre outras fontes de cuidados relacionados ao HIV disponíveis para o seu filho naquele momento.

Outros procedimentos
[Os centros podem usar uma terminologia localmente apropriada para se referir à punção lombar]
Um procedimento chamado “punção lombar” às vezes é feito quando os bebês estão doentes. Este procedimento usa uma agulha para coletar líquido da coluna do bebê. Este líquido é examinado para descobrir o que pode estar causando a doença no bebê. Nenhuma punção lombar será feita para este estudo. No entanto, se o seu filho for submetido a uma punção lombar devido a uma doença não relacionada ao estudo, gostaríamos de armazenar qualquer líquido espinhal restante para exames. Os exames seriam para procurar HIV no líquido. Os exames também podem procurar outros fatores relacionados ao HIV e ao sistema imunológico no líquido.

Você pode optar por não aceitar que o líquido espinal restante do seu filho seja armazenado para exames. Seu bebê ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Eu permito que o fluido espinal restante do meu filho seja armazenado para exames como parte deste estudo (se o meu bebê for submetido a uma punção lombar fora do estudo).

_____________ Sim  _____________ Não  _____________ Data
EXAME GENÉTICO
Alguns dos exames de sangue feitos neste estudo analisarão como os genes do seu bebê (DNA) afetam a resposta dele ao HIV e aos ARVs. Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu filho para informar os resultados desses exames. Isso ocorre porque esses exames geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu bebê. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que o sangue do seu filho seja usado para exames genéticos. Seu filho ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Eu permito que o sangue do meu filho seja usado para exames genéticos como parte deste estudo.

__________ Sim __________ Não __________ Data

ARMAZENAMENTO DE SANGUE PARA USO FUTURO
Depois que os exames planejados para o estudo estiverem concluídos, poderá sobrar uma parte do sangue do seu filho. A rede IMPAACT (Rede Internacional de Estudos Clínicos de AIDS em Gestantes, Crianças e Adolescentes) gostaria de armazenar esse sangue para outras pesquisas no futuro. Se você concordar com isso, as amostras de sangue restantes do seu filho serão armazenadas e examinadas em laboratórios especiais que podem estar nos EUA e em outros países fora de [inserir país do centro]. Apenas pesquisadores aprovados terão acesso a elas. As pessoas que trabalham nos laboratórios também terão acesso a amostras do seu filho para acompanhá-las. Essas pessoas não terão informações que identificam diretamente o seu bebê. As amostras do seu bebê não serão vendidas ou usadas diretamente para a fabricação de produtos comerciais. Todos os estudos de investigação propostos utilizando amostras do seu filho serão revistos pela rede IMPAACT. Não há limite de tempo de armazenamento das amostras do seu bebê.

Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu bebê para informar os resultados desses futuros exames. Isso ocorre porque os exames de pesquisa geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu bebê. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que as amostras restantes do seu filho sejam usadas para futuras pesquisas. Seu bebê ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Você também pode retirar a qualquer momento o consentimento para armazenar e utilizar futuramente as amostras do seu bebê. Se você retirar o seu consentimento, as amostras restantes serão destruídas.

Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Permito que as amostras de sangue restantes do meu bebê sejam armazenadas para uso em futuras pesquisas aprovadas pelo IMPAACT e relacionadas ao HIV.

__________ Sim __________ Não __________ Data
Eu permovo que as amostras de sangue restantes do meu filho sejam usadas para exames genéticos como parte de futuros estudos de pesquisa relacionados ao HIV aprovados pelo IMPAACT.

__________ Sim ____________ Não ____________ Data

QUANTOS BEBÊS PARTICIPARÃO Deste ESTUDO?
Espera-se que cerca de 100 bebês participem da Etapa 2 deste estudo.

POR QUANTO TEMPO MEU BEBÊ PARTICIPARÁ Deste ESTUDO?
Os bebês permanecerão na Etapa 2 por até 4 anos.

Quando os bebês deixarem o estudo, eles não poderão mais obter ARVs do estudo. A equipe do estudo informará a você sobre outras fontes de cuidados relacionados ao HIV e ARVs disponíveis para o seu filho. Os ARVs fornecidos no estudo podem ou não estar disponíveis em outras fontes. Por isso, seu filho pode precisar começar a tomar ARVs diferentes quando sair do estudo.

POR QUE O MÉDICO TIRARIA O SEU FILHO DO ESTUDO ANTES DO FINAL?
O médico do estudo pode precisar tirar seu bebê antes do final deste estudo e sem a sua permissão pelos motivos listados abaixo. Caso isso aconteça, nenhuma outra informação será coletada, e nenhuma outra consulta do estudo ou exame laboratorial será feito.

• Seu bebê não tem infecção por HIV.
• Seu filho não vem mais à clínica para as consultas do estudo.
• O médico do estudo determina que continuar participando do estudo pode prejudicar a saúde ou o bem-estar do seu bebê.
• Seu filho não se qualifica para interromper os ARVs após 4 anos na Etapa 2.
• O estudo foi interrompido ou cancelado.

QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?
A coleta de sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou lesões onde a agulha penetrar no organismo. Um pequeno coágulo de sangue pode se formar no local onde o sangue foi retirado ou pode ocorrer inchaço na área. Existe um pequeno risco de pequena infecção no local da coleta de sangue. Tontura e desmaio também podem ocorrer.

Os bebês na Etapa 2 irão tomar ARVs. Normalmente três ARVs são dados aos bebês infectados com HIV. Neste estudo, quatro ARVs serão dados. Além disso, nas duas primeiras semanas, a nevirapina será dada a uma dose mais elevada do que a habitual. Esta dosagem pode causar mais efeitos colaterais. Por exemplo, os ARVs podem causar diminuição nas células sanguíneas.

Alguns dos possíveis efeitos colaterais do raltegravir, lopinavir/ritonavir e nevirapina estão indicados abaixo. São os efeitos colaterais graves ou comuns que têm uma relação conhecida ou possível com esses ARVs. Esta não é uma lista completa de todos os efeitos colaterais. A equipe do estudo conversará sobre isso com você. Também informarão sobre os efeitos colaterais de outros ARVs que seu bebê receber. Apresente à equipe do estudo qualquer dúvida que possa ter sobre os ARVs e seus possíveis efeitos colaterais. Entre em contato com a equipe do estudo com quaisquer preocupações sobre a saúde do seu filho e possíveis efeitos colaterais.

Raltegravir, (RAL, Isentress™)
Merck Research Laboratories

Os seguintes efeitos colaterais foram associados ao raltegravir:
- Erupção cutânea que pode se tornar grave ou oferecer risco à vida. Contate a equipe do estudo imediatamente se seu filho desenvolver uma erupção cutânea.
- Dor de cabeça
- Náusea
- Dor de estômago e diarreia
- Fadiga
- Dificuldade para dormir
- Tontura
- Depressão, incluindo pensamentos e ações suicidas
- Sensação de ansiedade, paranoia
- Mudanças de comportamento, como hipo ou hiperatividade em crianças
- Falta de coordenação
- Sangramento fácil (diminuição da coagulação sanguínea, baixa contagem de plaquetas)
- Sensibilidade muscular, fraqueza ou lesão que pode ser grave e levar a danos nos rins

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou “alérgicas”. Essas reações podem causar alguns dos sintomas listados acima. Eles também podem afetar órgãos do corpo, como o fígado. Se o fígado for afetado, poderá ser grave. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais incluem:

- Amarelamento da pele ou do branco dos olhos
- Urina escura
- Fezes pálidas
- Perda de apetite
- Náusea ou vômito
- Dor ou sensibilidade no lado direito da barriga, abaixo das costelas
- Cansaço ou sensação geral de doença

**Lopinavir/ritonavir (LPV/r)**

Os seguintes efeitos colaterais graves estão associados ao lopinavir/ritonavir:

- Ritmo cardíaco anormal e alterações no eletrocardiograma (ECG). Essas mudanças podem levar a problemas cardíacos graves. O risco a esses problemas pode ser maior se o seu bebê:
  - Já tiver histórico de ritmo cardíaco anormal ou outros tipos de doença cardíaca
  - Tomar outros medicamentos que podem afetar o ritmo cardíaco enquanto toma lopinavir/ritonavir
Se o seu bebê desenvolver ritmo anormal do coração ele pode ter tonturas, desmaios ou batida anormal do coração.
- Pancretite (inflamação do pâncreas), o que pode causar a morte. Se seu filho desenvolver pancreatite, ele poderá ter uma ou mais das seguintes reações: dor de estômago, náusea, vômito ou exame de função pancreática anormal.
- Aumento de triglicérides e colesterol no sangue.
- Problemas de fígado e agravamento da doença hepática, o que pode resultar em morte. As pessoas com essas doenças podem ter exames de função hepática sanguíneos anormais. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais estão listados acima.
- Erupção cutânea, podendo formar bolhas, e podem ser graves ou fatais. Contate a equipe do estudo se seu bebê desenvolver uma erupção cutânea.
Outros efeitos colaterais podem incluir:
- Defecação anormal (fezes), incluindo fezes moles ou líquidas, incômodo estomacal e dor de estômago
- Sensação de fraqueza e cansaço
- Dor de cabeça


Nevirapina (NVP)

Os seguintes efeitos colaterais graves têm sido associados à nevirapina:

Lesão hepática grave, que pode resultar em morte e é frequentemente associada a uma erupção cutânea. Os indivíduos com exames de função hepática anormais antes de iniciar a nevirapina e os indivíduos com infecção ativa por Hepatite B ou C apresentam maior risco de dano hepático. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais estão listados acima.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou “alérgicas”. Essas reações raramente são fatais. Os sintomas que seu bebê pode ter são: erupção cutânea, febre, cansaço, dores musculares ou articulares, sensação semelhante à gripe, bolhas, feridas na boca, inchaço facial, olhos vermelhos e irritação nos olhos, sensação geral de mal-estar e/ou danos no fígado descritos acima, problemas renais, e/ou alterações nos níveis de glóbulos brancos.

Ruptura muscular que causa dores nos músculos tem sido observada em algumas pessoas que têm reações dermatológicas e/ou hepáticas associadas à nevirapina.

A erupção cutânea é o efeito colateral mais comum associado à nevirapina. A maioria das erupções ocorre logo no início do tratamento. A erupção pode ser grave e raramente pode causar a morte.

O risco de desenvolver qualquer um dos efeitos colaterais graves acima listados é maior durante os primeiros meses de tratamento, mas também podem ocorrer mais tarde. Se seu filho desenvolver algum dos efeitos colaterais acima listados, não importa há quanto tempo estiver recebendo nevirapina, você deverá contactar a equipe do estudo imediatamente antes de administrar a próxima dose. O médico do estudo instruirá sobre o que fazer a seguir. Se você e seu médico decidirem parar o tratamento do seu bebê por causa de lesão hepática, hipersensibilidade ou reações cutâneas graves, ele nunca mais deverá tomar nevirapina.

Além dos efeitos colaterais graves acima listados, os efeitos colaterais adicionais incluem:
- Febre
- Dor de cabeça
- Problemas no estômago (náusea, vômito)

PARTICIPAR DESTE ESTUDO TRAZ BENEFÍCIOS?
Este estudo pode não trazer nenhum benefício direto para o seu bebê. As informações obtidas neste estudo podem ajudar outras pessoas infectadas com o HIV. Este estudo também pode ajudar a controlar a quantidade de HIV no corpo do seu bebê.
QUE OUTRAS OPCÕES, ALÉM DO ESTUDO, O SEU BEBÊ TEM?
Você pode optar por não permitir que seu bebê participe deste estudo. Você pode retirar seu bebê deste estudo a qualquer momento. Converse com a equipe do estudo sobre opções disponíveis para o seu filho. Independentemente da sua decisão de participação ou não no estudo, a equipe do estudo falará sobre outras fontes de cuidados relacionados com o HIV disponíveis para você e seu bebê.

O QUE ACONTECE SE SEU BEBÊ SOFRE ALGUM DANO?
Se seu bebê sofrer algum dano em decorrência da participação no estudo, ele receberá imediatamente o tratamento adequado. Os custos desse tratamento serão pagos por você ou por seu plano de saúde. Não há nenhuma política de indenização, nem pela instituição nem pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos NIH/EUA. Você não está renunciando a nenhum de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido.

E O SIGilo?
Centros nos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu bebê podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu bebê nem irá identificá-lo.

Para ajudar a proteger a privacidade do seu bebê, solicitamos um Certificado de Confidencialidade dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos - NIH/EUA. Com esse Certificado, os pesquisadores não podem ser forçados a divulgar informações que possam identificar o seu bebê, mesmo mediante intimação de qualquer tribunal local, estadual ou federal nas esferas cível, criminal, administrativa, legislativa ou outras. Os pesquisadores usarão o certificado para resistir a quaisquer exigências de informações que possam identificar o seu bebê, exceto nos casos explicados a seguir. O certificado não pode ser usado para a recusa de requisições feitas por funcionários do governo norte-americano para obtenção de informações usadas para fins de auditoria ou avaliação de projetos financiados pelo governo federal ou informações que precisem ser divulgadas para atender às exigências da agência regulatória Norte Americana (Food and Drug Administration (FDA/EUA).

Vocês deve compreender que o Certificado de Confidencialidade não impede você ou um integrante de sua família de divulgar voluntariamente informações sobre seu bebê ou sobre sua participação na pesquisa. Se uma empresa de seguros, um empregador ou outras partes obtiverem o seu consentimento por escrito para receber informações desse projeto de pesquisa, os pesquisadores não usarão o Certificado de Confidencialidade para preservar essas informações.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
• [inserir o nome do CRI/CE do centro]
• [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
• [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
• US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
• US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
• US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
• Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
• A rede IMPAACT que coordena o estudo
• A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.
Centros fora dos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu bebê podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu bebê nem irá identificá-lo.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?
Não há custo para as consultas do seu filho no estudo, exames ou exames de sangue.

Sua participação neste estudo pode resultar em custos adicionais para você e para o seu plano de saúde. Em alguns casos, e em algumas localidades, é possível que seu plano de saúde não cubra esses custos, porque seu filho está participando do estudo de pesquisa. [Nota para os centros: a informação sobre o seguro pode ser excluída caso não seja relevante para o seu centro.]

QUAIS SÃO OS DIREITOS DO SEU BEBÊ COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA?
A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode optar por não permitir que seu bebê participe do estudo, ou pode tirar seu bebê do estudo a qualquer momento. Sua decisão não terá qualquer impacto sobre a participação do seu bebê em outros estudos realizados pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos – NIH/EUA, e não resultará em qualquer penalidade ou perda de benefícios a que seu bebê tem direito.

Se você optar por retirar seu bebê do estudo, a equipe do estudo pedirá que você o traga para uma consulta final. Essa consulta demorará cerca de 1 hora e incluirá perguntas sobre a saúde e os medicamentos do seu bebê, além de um exame físico. Aproximadamente 1-2 colheres de chá (5-10 ml) de sangue serão coletadas para exames relacionados ao HIV.

Você será informado de quaisquer dados, do estudo em questão ou de outros estudos, que possam afetar a saúde e bem-estar de seu bebê ou a sua vontade de permitir que seu bebê continue no estudo. Se quiser conhecer os resultados do estudo, quando estiverem disponíveis, avise a equipe do estudo.
O QUE DEVO FAZER SE TIVER DÚVIDAS OU DIFICULDADES?

Se você tiver alguma dúvida sobre este estudo ou algum dano decorrente do estudo, entre em contato com:
- nome do pesquisador ou outros integrantes da equipe do estudo
- número de telefone do contato acima

Se quiser fazer qualquer pergunta sobre os direitos de seu bebê como participante de pesquisa, entre em contato com:
- nome ou cargo do responsável no CRI/CE ou outro setor competente no centro
- número de telefone do contato acima

ASSINATURAS

Se você leu este termo de consentimento livre e esclarecido (ou este termo foi explicado a você), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda com a participação do seu bebê no estudo em questão, por favor, assine abaixo.

Nome do participante (em letra de forma)

Nome do pai ou responsável legal (extenso) 

Pai ou responsável legal 

Assinatura 

Data 

Membro da Equipe que conduziu o processo de consentimento (extenso) 

Assinatura do Membro da Equipe 

Data 

Nome da testemunha 

Assinatura da testemunha 

Data
ANEXO IV-D

DIVISÃO DE AIDS (DAIDS) DO
INTERNATIONAL MATERNAL PEDIATRIC ADOLESCENT AIDS
CLINICAL TRIALS GROUP (IMPAACT)

EXEMPLO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
LACTENTE: ETAPA 2 - REGIME 2RV

P1115: Tratamento intensivo muito precoce de crianças infectadas por HIV para atingir a remissão do HIV:
estudo de fase I/II de prova de conceito
Versão 2.0, 17 de setembro de 2018

INTRODUÇÃO
Estamos solicitando sua permissão para que seu bebê participe deste estudo de pesquisa, pois ele teve confirmada a infecção por HIV, o vírus que causa a AIDS, e começou a tomar medicamentos anti-HIV (ARVs) dentro de 48 horas após o nascimento. Este estudo é patrocinado por: United States National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, NIH). O médico responsável pelo estudo neste centro é: (inserir o nome do pesquisador principal). Antes de decidir se deseja que seu bebê participe do estudo, queremos lhe passar mais informações sobre o estudo.


POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?
O objetivo principal deste estudo é descobrir se o uso precoce de ARVs em até 48 horas após o nascimento pode proporcionar aos bebês infectados com HIV o controle do vírus de tal modo que não possa ser detectado no sangue. Atualmente, quando as crianças com HIV começam a tomar ARVs, geralmente precisam continuar tomando para o resto da vida. Para os recém-nascidos que começam a tomar ARVs logo após o nascimento, pode ser possível parar de tomar ARVs futuramente por um período prolongado de tempo e permanecer saudável. Isso foi observado apenas em um bebê até agora. Essa criança iniciou os ARVs logo após o nascimento, depois interrompeu os ARVs e conseguiu se manter saudável, sem HIV detectado no sangue por mais de 2 anos. Cerca de 27 meses após a interrupção dos ARVs, o HIV foi detectado no sangue dessa criança e ela reiniciou os ARVs. A quantidade de HIV no sangue da criança caiu rapidamente, e a criança permaneceu saudável. Este estudo está sendo feito para descobrir se isso também pode acontecer com outros bebês que iniciam o uso de ARVs logo após o nascimento. Este estudo também busca os níveis de ARVs que sejam seguros e funcionem bem para bebês tão pequenos.

O estudo também está examinando uma injeção experimental chamada VRC01. O estudo está analisando a segurança do VRC01 quando é administrado a bebês. Ele também está analisando o efeito do VRC01 na quantidade de HIV que pode ser detectada no sangue dos bebês. Para este estudo, o VRC01 é administrado como uma injeção na pele da coxa.

O VRC01 é um anticorpo contra o HIV. Os anticorpos são produtos produzidos pelo sistema imunológico para combater infecções. Os anticorpos também podem ser feitos em laboratórios. O VRC01 é feito em laboratório.
O VRC01 foi examinado em experimentos laboratoriais e em animais e pessoas. Ele foi examinado em adultos negativos para HIV, adultos positivos para HIV e bebês nascidos de mães positivas para HIV. Experimentos laboratoriais mostraram que o VRC01 poderia ajudar a diminuir a quantidade de HIV no corpo. No entanto, ainda estamos nos estágios iniciais dos exames do VRC01 para descobrir quais podem ser os seus efeitos.

O QUE SEU BEBÊ PRECISA FAZER PARA PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

Se você permitir que seu filho participe da Etapa 2, a consulta de entrada na Etapa 2 (descrita abaixo) será realizada hoje. Depois disso, seu filho poderá continuar na Etapa 2 por aproximadamente 4 anos. A maioria das consultas na Etapa 2 levará cerca de 2 horas. As consultas quando o VRC01 é administrado demoram cerca de 3-4 horas.

Entrada na Etapa 2
- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Serão coletadas cerca de 2 colheres de chá (10 ml) do sangue do seu bebê:
  - Exames rotineiros de segurança. Esses exames verificam se há problemas nas células sanguíneas, no fígado e nos rins do seu filho, que às vezes podem ser efeitos colaterais dos ARVs.
  - Testes de como o sistema imunológico está funcionando e a quantidade de HIV no sangue.
  - Outros exames relacionados ao HIV.
- Seu filho terá cerca de 1 colher de chá (5 ml) de urina coletada para exames posteriores. Os exames posteriores procurarão por uma infecção causada pelo vírus citomegalovírus.
- Seu bebê continuará a tomar ARVs. Os ARVs podem incluir raltegravir, lopinavir/ritonavir, nevirapina e outros ARVs escolhidos pelo médico do estudo. A equipe do estudo informará você sobre os ARVs e como administrá-los ao seu filho. Alguns ARVs serão dados como parte do estudo. A equipe do estudo explicará onde conseguir os outros ARVs e se seu plano de saúde precisará pagar por eles. [Nota para os centros: este parágrafo pode ser modificado para refletir as práticas usuais de prescrição e dispensação de ARV em seu centro; observe, no entanto, que os ARVs fornecidos nesta etapa, além do raltegravir, não são fornecidos pelo estudo e deverão ser obtidos de fontes diferentes do estudo.]
- Seu filho receberá uma injeção de VRC01. Após a injeção, seu filho deverá permanecer na clínica por pelo menos 1 hora. Durante esse período, a equipe do estudo verificará as reações à injeção.

Consultas da Etapa 2 nos primeiros 6 meses
(Semanas 1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 16, 20 e 24)
Haverá 10 consultas nos primeiros 6 meses. As consultas serão menos espaçadas no início (a cada 1-2 semanas), depois mais espaçadas (a cada 4 semanas), à medida em que seu bebê for crescendo.
- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Serão coletadas até aproximadamente 2 colheres de chá (10ml) de sangue do seu filho para os mesmos tipos de exames feitos na entrada do estudo. Exames diferentes de segurança e relacionados ao HIV serão feitos nas consultas. Exames para detectar a quantidade de HIV no sangue serão feitos na maioria das consultas. Exames para detectar a quantidade de ARVs e VRC01 no sangue serão feitos em algumas consultas.
- Durante este período, os ARVs do seu bebê podem ser alterados. Por exemplo, à medida que o bebê cresce, as doses podem ser aumentadas. Alguns ARVs podem ser interrompidos e outros podem ser
iniciados. Conforme necessário, você receberá ARVs para seu filho e instruções sobre como administrá-los. [Nota para os centros: o mesmo que acima.]

- Às 4 e 8 semanas, seu filho receberá uma injeção de VRC01. Após cada injeção, seu filho deverá permanecer na clínica por pelo menos 1 hora. Durante esse período, a equipe do estudo verificará as reações à injeção.

Por 7 dias após cada injeção do VRC01, será solicitado que você meça a temperatura do seu filho em casa e anote como ele/ela está. Vamos mostrar como fazer isso. Após 3 dias, telefonaremos para você para solicitar as informações que você anotou. Você também pode ir à clínica com seu filho ou pedir a um membro da equipe do estudo para ir à sua casa, em vez de receber o telefonema. Se o seu filho tiver algum problema, você deverá entrar em contato com a equipe do estudo e levar seu filho para a clínica. Se o seu filho tiver alguma reação ao VRC01, como vermelhidão no local onde o VRC01 foi injetado, poderemos tirar uma foto da reação. A foto ajudará os médicos que trabalham no estudo a avaliar a reação.

Uma injeção de VRC01 é aplicada nos bebês na Etapa 1. Na Etapa 2, mais três injeções estão planejadas para serem aplicadas. No entanto, as injeções do cronograma podem não ser administradas nos bebês quando eles estão doentes. A equipe do estudo poderá interromper a aplicação de injeções em qualquer bebê se determinar que injeções adicionais poderão ser prejudiciais. Os bebês que perderem qualquer injeção ainda permanecerão no estudo.

Consultas da Etapa 2 dos 6 aos 18 meses de idade
(Semanas 28 a 72)
As consultas ocorrerão a cada 4 semanas.

- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu filho fará um exame físico e uma coleta de sangue (aproximadamente 2-3 colheres de chá ou 10-15 ml) a cada três consultas (a cada 12 semanas). Exames diferentes de segurança e relacionados ao HIV serão feitos nas consultas. Exames da quantidade de HIV no sangue serão feitos a cada 12 semanas.
- As consultas em que não haverá exame físico nem coleta de sangue poderão ser feitas pelo telefone.
- Durante este período, os ARVs do seu bebê podem ser alterados. Dependendo da quantidade de HIV detectado no sangue, um dos ARVs (nevirapina) pode ser interrompido. Outras alterações também podem ser feitas. Conforme necessário, você receberá ARVs para seu filho e instruções sobre como administrá-los. [Nota para os centros: o mesmo que acima.]

Consultas da Etapa 2 dos 18 aos 48 meses de idade (4 anos)
(Semanas 84 a 192)
As consultas ocorrerão a cada 12 semanas.

- Serão feitas perguntas a você sobre a saúde, os medicamentos e a alimentação do seu bebê.
- Seu bebê fará um exame físico.
- Serão coletadas cerca de 2-4 colheres de chá (10-20 ml) do sangue do seu filho. Exames diferentes de segurança e relacionados ao HIV serão feitos nas consultas. Exames para detectar a quantidade de HIV no sangue serão feitos em cada consulta.
- Durante este período, os ARVs do seu bebê podem ser alterados. Conforme necessário, você receberá ARVs para seu filho e instruções sobre como administrá-los. [Nota para os centros: o mesmo que acima.]

Durante esse período, os resultados dos exames do seu filho serão analisados para verificar se ele cumpre os requisitos do estudo para interromper o uso de ARVs. Se esses requisitos forem cumpridos no prazo de 4 anos, o médico do estudo se encontrará com você para discutir isso. O médico informará a você sobre a saúde do seu filho e os resultados dos exames mais recentes. O médico também atualizará você sobre o que foi descoberto fora deste estudo em relação a como controlar o HIV e o início e a interrupção de
ARVs. Como esperamos descobrir novas informações ao longo do tempo, queremos que você tenha as informações mais atualizadas. Fique à vontade para fazer perguntas a qualquer momento.

Se o seu filho não cumprir os requisitos para parar de tomar os ARVs, ou se você não quiser que o seu filho pare de tomar ARVs, ele permanecerá no estudo por cerca de 4 anos. Após esse prazo, seu filho sairá do estudo. A equipe do estudo informará a você sobre outras fontes de cuidados relacionados ao HIV disponíveis para o seu filho naquele momento.

Outros procedimentos

Um procedimento chamado “punção lombar” às vezes é feito quando os bebês estão doentes. Este procedimento usa uma agulha para coletar líquido da coluna do bebê. Este líquido é examinado para descobrir o que pode estar causando a doença no bebê. Nenhuma punção lombar será feita para este estudo. No entanto, se o seu filho for submetido a uma punção lombar devido a uma doença não relacionada ao estudo, gostaríamos de armazenar qualquer líquido espinhal restante para exames. Os exames seriam para procurar HIV no líquido. Os exames também podem procurar outros fatores relacionados ao HIV e ao sistema imunológico no líquido.

Você pode optar por não aceitar que o líquido espinal restante do seu filho seja armazenado para exames. Seu bebê ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Eu permito que o fluido espinal restante do meu filho seja armazenado para exames como parte deste estudo (se o meu bebê for submetido a uma punção lombar fora do estudo).

____________ Sim  ____________ Não  ____________ Data

EXAME GENÉTICO

Alguns dos exames de sangue feitos neste estudo analisarão como os genes do seu bebê (DNA) afetam a resposta dele ao HIV e aos ARVs. Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu filho para informar os resultados desses exames. Isso ocorre porque esses exames geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu bebê. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que o sangue do seu filho seja usado para exames genéticos. Seu filho ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Eu permito que o sangue do meu filho seja usado para exames genéticos como parte deste estudo.

__________ Sim  ____________ Não  ____________ Data

ARMAZENAMENTO DE SANGUE PARA USO FUTURO

Depois que os exames planejados para o estudo estiverem concluídos, poderá sobrar uma parte do sangue do seu filho. A rede IMPAACT (Rede Internacional de Estudos Clínicos de AIDS em Gestantes, Crianças e Adolescentes) gostaria de armazenar esse sangue para outras pesquisas no futuro. Se você concordar com isso, as amostras de sangue restantes do seu filho serão armazenadas e examinadas em laboratórios especiais que podem estar nos EUA e em outros países fora de [inserir país}.
do centro]. Apenas pesquisadores aprovados terão acesso a elas. As pessoas que trabalham nos laboratórios também terão acesso a amostras do seu filho para acompanhá-las. Essas pessoas não terão informações que identificam diretamente o seu bebê. As amostras do seu bebê não serão vendidas ou usadas diretamente para a fabricação de produtos comerciais. Todos os estudos de investigação propostos utilizando amostras do seu filho serão revistos pela rede IMPAACT. Não há limite de tempo de armazenamento das amostras do seu bebê.

Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu bebê para informar os resultados desses futuros exames. Isso ocorre porque os exames de pesquisa geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu bebê. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que as amostras restantes do seu filho sejam usadas para futuras pesquisas. Seu bebê ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Você também pode retirar a qualquer momento o consentimento para armazenar e utilizar futuramente as amostras do seu bebê. Se você retirar o seu consentimento, as amostras restantes serão destruídas.

Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Permito que as amostras de sangue restantes do meu bebê sejam armazenadas para uso em futuras pesquisas aprovadas pelo IMPAACT e relacionadas ao HIV.

__________ Sim  __________ Não  __________ Data

Eu permito que as amostras de sangue restantes do meu filho sejam usadas para exames genéticos como parte de futuros estudos de pesquisa relacionados ao HIV aprovados pelo IMPAACT.

__________ Sim  __________ Não  __________ Data

QUANTOS BEBÊS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?
Espera-se que cerca de 100 bebês participem da Etapa 2 deste estudo.

POR QUANTO TEMPO MEU BEBÊ PARTICIPARÁ DESTE ESTUDO?
Os bebês permanecerão na Etapa 2 por até 4 anos.

Quando os bebês deixarem o estudo, eles não poderão mais obter ARVs do estudo. A equipe do estudo informará a você sobre outras fontes de cuidados relacionados ao HIV e ARVs disponíveis para o seu filho. Os ARVs fornecidos no estudo podem ou não estar disponíveis em outras fontes. Por isso, seu filho pode precisar começar a tomar ARVs diferentes quando sair do estudo.

POR QUE O MÉDICO TIRARIA O SEU FILHO DO ESTUDO ANTES DO FINAL?
O médico do estudo pode precisar tirar seu bebê antes do final deste estudo e sem a sua permissão pelos motivos listados abaixo. Caso isso aconteça, nenhuma outra informação será coletada, e nenhuma outra consulta do estudo ou exame laboratorial será feito.

- Seu bebê não tem infecção por HIV.
- Seu filho não vem mais à clínica para as consultas do estudo.
- O médico do estudo determina que continuar participando do estudo pode prejudicar a saúde ou o bem-estar do seu bebê.
- Seu filho não se qualifica para interromper os ARVs após 4 anos na Etapa 2.
- O estudo foi interrompido ou cancelado.
QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?
A coleta de sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou lesões onde a agulha penetrar no organismo. Um pequeno coágulo de sangue pode se formar no local onde o sangue foi retirado ou pode ocorrer inchaço na área. Existe um pequeno risco de pequena infecção no local da coleta de sangue. Tontura e desmaio também podem ocorrer.

QUAIS SÃO OS RISCOS DOS ARVS?
Os bebês na Etapa 2 irão tomar ARVs. Normalmente três ARVs são dados aos bebês infectados com HIV. Neste estudo, quatro ARVs serão dados. Além disso, nas duas primeiras semanas, a nevirapina será dada a uma dose mais elevada do que a habitual. Esta dosagem pode causar mais efeitos colaterais. Por exemplo, os ARVs podem causar diminuição nas células sanguíneas.

Alguns dos possíveis efeitos colaterais do raltegravir, lopinavir/ritonavir e nevirapina estão indicados abaixo. São os efeitos colaterais graves ou comuns que têm uma relação conhecida ou possível com esses ARVs. Esta não é uma lista completa de todos os efeitos colaterais. A equipe do estudo conversará sobre isso com você. Também informarão sobre os efeitos colaterais de outros ARVs que seu bebê receber. Apresente à equipe do estudo qualquer dúvida que possa ter sobre os ARVs e seus possíveis efeitos colaterais. Entre em contato com a equipe do estudo com quaisquer preocupações sobre a saúde do seu filho e possíveis efeitos colaterais.

Raltegravir, (RAL, Isentress™)
Merck Research Laboratories

Os seguintes efeitos colaterais foram associados ao raltegravir:

- Erupção cutânea que pode se tornar grave ou oferecer risco à vida. Contate a equipe do estudo imediatamente se seu filho desenvolver uma erupção cutânea.
- Dor de cabeça
- Náusea
- Dor de estômago e diarreia
- Fadiga
- Dificuldade para dormir
- Tontura
- Depressão, incluindo pensamentos e ações suicidas
- Sensação de ansiedade, paranoia
- Mudanças de comportamento, como hipo ou hiperatividade em crianças
- Falta de coordenação
- Sangramento fácil (diminuição da coagulação sanguínea, baixa contagem de plaquetas)
- Sensibilidade muscular, fraqueza ou lesão que pode ser grave e levar a danos nos rins

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou “alérgicas”. Essas reações podem causar alguns dos sintomas listados acima. Ela também podem afetar órgãos do corpo, como o fígado. Se o fígado for afetado, poderá ser grave. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais incluem:

- Amarelamento da pele ou do branco dos olhos
- Urina escura
- Fezes pálidas
- Perda de apetite
- Náusea ou vômito
- Dor ou sensibilidade no lado direito da barriga, abaixo das costelas
- Cansaço ou sensação geral de doença

**Lopinavir/ritonavir (LPV/r)**
Os seguintes efeitos colaterais graves estão associados ao lopinavir/ritonavir:

- Ritmo cardíaco anormal e alterações no eletrocardiograma (ECG). Essas mudanças podem levar a problemas cardíacos graves. O risco a esses problemas pode ser maior se o seu bebê:
  - Já tiver histórico de ritmo cardíaco anormal ou outros tipos de doença cardíaca
  - Tomar outros medicamentos que podem afetar o ritmo cardíaco enquanto toma lopinavir/ritonavir
Se o seu bebê desenvolver ritmo anormal do coração ele pode ter tonturas, desmaios ou batida anormal do coração.
- Pancreatite (inflamação do pâncreas), o que pode causar a morte. Se seu filho desenvolver pancreatite, ele poderá ter uma ou mais das seguintes reações: dor de estômago, náusea, vômito ou exame de função pancreática anormal.
- Aumento de triglicérides e colesterol no sangue.
- Problemas de fígado e agravamento da doença hepática, o que pode resultar em morte. As pessoas com essas doenças podem ter exames de função hepática sanguíneos anormais. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais estão listados acima.
- Erupção cutânea, podendo formar bolhas, e podem ser graves ou fatais. Contate a equipe do estudo se seu bebê desenvolver uma erupção cutânea.

Outros efeitos colaterais podem incluir:
- Defecação anormal (fezes), incluindo fezes moles ou líquidas, incômodo estomacal e dor de estômago
- Sensação de fraqueza e cansaço
- Dor de cabeça


**Nevirapina (NVP)**
Os seguintes efeitos colaterais graves têm sido associados à nevirapina:

Lesão hepática grave, que pode resultar em morte e é frequentemente associada a uma erupção cutânea. Os indivíduos com exames de função hepática anormais antes de iniciar a nevirapina e os indivíduos com infecção ativa por Hepatite B ou C apresentam maior risco de dano hepático. Entre em contato com a equipe do estudo se o seu filho apresentar sinais de problemas no fígado. Esses sinais estão listados acima.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade ou “alérgicas”. Essas reações raramente são fatais. Os sintomas que seu bebê pode ter são: erupção cutânea, febre, cansaço, dores musculares ou articulares, sensação semelhante à gripe, bolhas, feridas na boca, inchaço facial, olhos vermelhos e irritação nos olhos, sensação geral de mal-estar e/ou danos no fígado descritos acima, problemas renais, e/ou alterações nos níveis de glóbulos brancos.
Ruptura muscular que causa dores nos músculos tem sido observada em algumas pessoas que têm reações dermatológicas e/ou hepáticas associadas à nevirapina.

A erupção cutânea é o efeito colateral mais comum associado à nevirapina. A maioria das erupções ocorre logo no início do tratamento. A erupção pode ser grave e raramente pode causar a morte.

O risco de desenvolver qualquer um dos efeitos colaterais graves acima listados é maior durante os primeiros meses de tratamento, mas também podem ocorrer mais tarde. Se seu filho desenvolver algum dos efeitos colaterais acima listados, não importa há quanto tempo estiver recebendo nevirapina, você deverá contactar a equipe do estudo imediatamente antes de administrar a próxima dose. O médico do estudo instruirá sobre o que fazer a seguir. Se você e seu médico decidirem parar o tratamento do seu bebê por causa de lesão hepática, hipersensibilidade ou reações cutâneas graves, ele nunca mais deverá tomar nevirapina.

Além dos efeitos colaterais graves acima listados, os efeitos colaterais adicionais incluem:
- Febre
- Dor de cabeça
- Problemas no estômago (náusea, vômito)

QUAIS SÃO OS RISCOS DO VRC01?
O VRC01 é um medicamento experimental. Ele não está aprovado para uso em adultos ou bebês nascidos de mães com HIV. Não sabemos se o VRC01 é seguro para uso em pessoas. Também não sabemos se o VRC01 é útil como tratamento para o HIV. O VRC01 está sendo examinado em estudos de pesquisa para descobrirmos mais sobre isso. Este estudo ajudará a obter mais informações sobre o uso de VRC01 em bebês.

O VRC01 será administrado como uma injeção na pele. Este tipo de injeção pode causar ardor, coceira, desconforto, dor, vermelhidão, contusões, inchaço ou um pequeno corte por onde a agulha entra na pele. Raramente, esse tipo de injeção pode causar infecção.

Em março de 2018, mais de 3.900 adultos negativos e positivos para HIV receberam VRC01 em estudos de pesquisa nos Estados Unidos, Botswana, Malawi, África do Sul, Zimbábue e outros países. Algumas pessoas tiveram reações leves ou moderadas, como coceira, vermelhidão ou inchaço, no local onde VRC01 foi injetado. Algumas pessoas se sentiram cansadas ou tiveram desconforto corporal leve, dores musculares ou articulares, dor de cabeça, calafrios ou náusea após receber as injeções. Algumas pessoas tiveram irritação da pele enquanto o VRC01 era administrado ou logo após sua administração. Em alguns casos, a irritação foi grave. Uma pessoa apresentou desconforto no peito, e uma desmaiou. Algumas pessoas apresentaram resultados anormais nos exames de células sanguíneas, fígado ou rins. Eles voltaram ao normal depois de alguns dias ou semanas.

Em março de 2018, 40 bebês nascidos de mães portadoras do HIV receberam o VRC01 em um estudo de pesquisa feito pela rede do IMPAACT nos Estados Unidos, África do Sul e Zimbábue. A maioria desses bebês apresentou vermelhidão, inchaço ou uma pequena lesão onde o VRC01 foi injetado, que durou pouco tempo. Não foram observados outros efeitos considerados causados por VRC01, e nenhum problema grave de saúde ocorreu.

É possível que os bebês que recebem VRC01 neste estudo possam desenvolver “resistência” ao VRC01 ou outros anticorpos como VRC01. Se houver o desenvolvimento de resistência, os anticorpos poderão não ser eficazes para ajudar a controlar o HIV do bebê. Neste estudo, o risco de resistência é minimizado com a administração do VRC01 com ARVs.
Outros anticorpos diferentes do VRC01 foram administrados a pessoas para outras doenças. Com esses anticorpos, a maioria dos efeitos colaterais acontecem nas primeiras 24 horas, incluindo: febre, calafrios, tremores, náuseas, vômitos, dor, dor de cabeça, tontura, dificuldade para respirar, pressão arterial alta ou baixa, coceira, alterações na cor ou na textura da pele, irritação, inchaço dos lábios ou rosto, diarreia, batimento cardíaco acelerado ou dor no peito. Raramente, alguns anticorpos causaram reações graves que podem ser fatais.

Um tipo de reação grave pode ocorrer logo após a administração de um anticorpo. Ela inclui dificuldade para respirar, possivelmente levando a um baixo nível de oxigênio no sangue, pressão arterial baixa, irritação ou alteração da cor ou textura da pele e inchaço na boca e no rosto. Um segundo tipo de reação grave pode ocorrer após alguns dias e até 3 semanas após a administração de um anticorpo. Ela inclui coceira, alterações na cor ou na textura da pele, febre, inchaço dos linfonodos, dores musculares e nas articulações, problemas renais, desconforto no peito e falta de ar. Raramente, os anticorpos usados para tratar outras doenças têm sido relacionados a uma doença do sangue que interfere na coagulação do sangue, câncer, danos ao músculo cardíaco e ao sistema imunológico do corpo atacando células saudáveis.

Essas reações ou efeitos colaterais raros não foram observados em outros estudos do VRC01. No entanto, é possível que os bebês deste estudo possam ter esses tipos de reações. Os bebês também podem ter outras reações ou efeitos colaterais que ainda não conhecemos.

A equipe do estudo verificará cuidadosamente os bebês deste estudo em relação a reações e efeitos colaterais. Entre em contato com a equipe do estudo se algum desses problemas ou quaisquer outros problemas ocorrerem.

QUE OUTRAS OПÇÕES, ALÉM DO ESTUDO, MEU BEBÊ TEM?
Você pode optar por não permitir que seu bebê participe deste estudo. Você pode retirar seu bebê deste estudo a qualquer momento. Converse com a equipe do estudo sobre opções disponibles para o seu filho. Independentemente da sua decisão de participação ou não no estudo, a equipe do estudo falará sobre outras fontes de cuidados relacionados com o HIV disponíveis para você e seu bebê.

O QUE ACONTECE SE SEU BEBÊ SOFRE ALGUM DANO?
Se seu bebê sofrer algum dano em decorrência da participação no estudo, ele receberá imediatamente o tratamento adequado. Os custos desse tratamento serão pagos por você ou por seu plano de saúde. Não há nenhuma política de indenização, nem pela instituição nem pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos – NIH/EUA. Você não está renunciando a nenhum de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido.

E O SIGILO?
Centros nos EUA: Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu bebê podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu bebê nem irá identificá-lo.

Para ajudar a proteger a privacidade do seu bebê, solicitamos um Certificado de Confidencialidade dos Institutos Nacionais dos Estados Unidos - NIH/EUA. Com esse Certificado, os pesquisadores não podem ser forçados a divulgar informações que possam identificar o seu bebê, mesmo mediante intimação de qualquer tribunal local, estadual ou federal nas esferas cível, criminal, administrativa, legislativa ou outras. Os pesquisadores usarão o certificado para resistir a quaisquer exigências de informações que possam identificar o seu bebê, exceto nos casos explicados a seguir. O certificado não pode ser usado para a recusa de requisições feitas por funcionários do governo norte-americano para obtenção de informações usadas para fins de auditoria ou avaliação de projetos financiados pelo governo federal ou informações
que precisem ser divulgadas para atender às exigências da agência regulatória Norte Americana (Food and Drug Administration (FDA/EUA)).

Você deve compreender que o Certificado de Confidencialidade não impede você ou um integrante de sua família de divulgar voluntariamente informações sobre seu bebê ou sobre sua participação na pesquisa. Se uma empresa de seguros, um empregador ou outras partes obtiverem o seu consentimento por escrito para receber informações desse projeto de pesquisa, os pesquisadores não usarão o Certificado de Confidencialidade para preservar essas informações.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escréticoio de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

Centros fora dos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu bebê podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu bebê nem irá identificá-lo.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escréticoio de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?
Não há custo para as consultas do seu filho no estudo, exames ou exames de sangue.

Sua participação neste estudo pode resultar em custos adicionais para você e para o seu plano de saúde. Em alguns casos, e em algumas localidades, é possível que seu plano de saúde não cubra esses custos, porque seu filho está participando do estudo de pesquisa. [Nota para os centros: a informação sobre o seguro pode ser excluída caso não seja relevante para o seu centro.]
QUAIS SÃO OS DIREITOS DO SEU BEBÊ COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA?
A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode optar por não permitir que seu bebê participe do estudo, ou pode tirar seu bebê do estudo a qualquer momento. Sua decisão não terá qualquer impacto sobre a participação do seu bebê em outros estudos realizados pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos - NIH/EUA, e não resultará em qualquer penalidade ou perda de benefícios a que seu bebê tem direito.

Se você optar por retirar seu bebê do estudo, a equipe do estudo pedirá que você o traga para uma consulta final. Essa consulta demorará cerca de 1 hora e incluirá perguntas sobre a saúde e os medicamentos do seu bebê, além de um exame físico. Aproximadamente 1-2 colheres de chá (5-10 ml) de sangue serão coletadas para exames relacionados ao HIV.

Você será informado de quaisquer dados, do estudo em questão ou de outros estudos, que possam afetar a saúde e bem-estar de seu bebê ou a sua vontade de permitir que seu bebê continue no estudo. Se quiser conhecer os resultados do estudo, quando estiverem disponíveis, avise a equipe do estudo.

O QUE DEVO FAZER SE TIVER DÚVIDAS OU DIFICULDADES?
Se você tiver alguma dúvida sobre este estudo ou algum dano decorrente do estudo, entre em contato com:
- nome do pesquisador ou outros integrantes da equipe do estudo
- número de telefone do contato acima

Se quiser fazer qualquer pergunta sobre os direitos de seu bebê como participante de pesquisa, entre em contato com:
- nome ou cargo do responsável no CRI/CE ou outro setor competente no centro
- número de telefone do contato acima

ASSINATURAS
Se você leu este termo de consentimento livre e esclarecido (ou este termo foi explicado a você), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda com a participação do seu bebê no estudo em questão, por favor, assine abaixo.

Nome do participante (em letra de forma)

Nome do pai ou responsável legal (extenso)     Pai ou responsável legal     Data

Assinatura

Membro da Equipe que conduziu o processo de consentimento (extenso)     Assinatura do Membro da Equipe     Data

Nome da testemunha     Assinatura da testemunha     Data

IMPAACT P1115
Versão FINAL 2.0     Página 164 de 185     17 de setembro de 2018
ANEXO IV-E
DIVISÃO DE AIDS (DAIDS) DO
INTERNATIONAL MATERNAL PEDIATRIC ADOLESCENT AIDS
CLINICAL TRIALS GROUP (IMPAACT)

EXEMPLO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
LACTENTE: ETAPAS 3 e 4

P1115: Tratamento intensivo muito precoce de crianças infectadas por HIV para atingir a remissão do
HIV: estudo de fase I/II de prova de conceito
Versão 2.0, 17 de setembro de 2018

INTRODUÇÃO
Estamos perguntando se você deseja que seu filho entre na parte deste estudo em que as crianças param
de tomar medicamentos anti-HIV (ARVs). Antes de decidir se você quer que seu filho pare de tomar
ARVs, queremos que você saiba mais sobre essa parte do estudo.

Este documento é um termo de consentimento livre e esclarecido. A equipe do estudo conversará com
você sobre as informações apresentadas neste termo. O médico do estudo também dará informações sobre
tudo o que é conhecido, neste momento, sobre o controle do HIV e o início e a interrupção de ARVs.
Como novas informações são descobertas ao longo do tempo, queremos que você tenha as informações
mais atualizadas. Fique à vontade para fazer perguntas a qualquer momento. Você pode conversar com
outras pessoas sobre isso ou trazer outras pessoas para conversar com a equipe do estudo antes de decidir.
Você pode levar o tempo que precisar para decidir. Depois de toda essa discussão, você registará sua
decisão no final deste termo. Você receberá uma cópia deste documento para armazenamento.

Este estudo é patrocinado por: United States National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde
dos Estados Unidos, NIH). O médico responsável pelo estudo neste centro é: (inserir o nome do
pesquisador principal).

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?
Como você foi informado quando seu filho entrou neste estudo, o objetivo principal deste estudo é
descobrir se o uso precoce de ARVs em até 48 horas após o nascimento pode proporcionar aos bebês
infectados com HIV o controle do vírus de tal modo que não possa ser detectado no sangue. Atualmente,
quando as crianças com HIV começam a tomar ARVs, geralmente precisam continuar tomando para o
resto da vida. Para os recém-nascidos que começam a tomar ARVs logo após o nascimento, pode ser
possível parar de tomar ARVs futuramente por um período prolongado de tempo e permanecer saudável.
Isso foi observado apenas em uma criança até agora. Essa criança iniciou os ARVs logo após o nascimento,
pode ser possível parar de tomar ARVs futuramente por um período prolongado de tempo e permanecer saudável.

O QUE SEU FILHO PRECISA FAZER PARA PARTICIPAR DESTE ESTUDO?
Seu filho participou da Etapa 2 deste estudo. Com base nos exames realizados na Etapa 2, seu filho se
qualifica para a Etapa 3. Na Etapa 3, as crianças param de tomar os ARVs. As crianças, então, fazem
consultas clínicas muito frequentes para verificar sua saúde e descobrir se o HIV pode ser detectado no
sangue. Há alguns possíveis riscos para as crianças que param de tomar ARVs. Eles são explicados mais adiante neste termo.

- Se você decidir que seu filho entrará na Etapa 3, ele parará de tomar ARVs e fará as consultas do estudo descritas neste termo.

- Se você decidir que seu filho não entrará na Etapa 3, ele continuará tomando ARVs e permanecerá na Etapa 2 até que tenha cerca de 4 anos de idade. Manteremos você informado sobre a saúde e os resultados dos exames do seu filho. Se você mudar de ideia mais tarde, falaremos mais com você sobre se seu filho pode se qualificar para parar de tomar ARVs naquele momento.

**ETAPA 3 (a criança para de tomar ARVs)**

As consultas clínicas da Etapa 3 são descritas abaixo. A primeira consulta é a consulta de entrada na Etapa 3. Essa consulta pode continuar hoje ou pode ser agendada para outro dia.

**Consulta de entrada na Etapa 3**

- Serão feitas perguntas sobre a saúde e os medicamentos do seu filho.
- Seu filho fará um exame físico.
- Serão coletadas cerca de 3-5 colheres de chá (15-25 ml) do sangue do seu filho para exames relacionados ao HIV.
- Você será instruído a parar de dar ARVs para o seu filho.

**Consultas da Etapa 3**

Após a consulta de entrada, o seu filho participará de consultas uma vez por semana por 4 semanas, depois de 2 em 2 semanas e depois de 4 em 4 semanas. Cada consulta durará cerca de 1-2 horas. Nessas consultas:

- Serão feitas perguntas sobre a saúde e os medicamentos do seu filho.
- Seu filho fará um exame físico.
- Será coletado sangue para exames relacionados ao HIV. Em consultas diferentes, a quantidade coletada varia de menos de 1 colher de chá (menos de 5 ml) a cerca de 6 colheres de chá (30 ml). Também podem ser feitos exames para detectar ARVs.
- Um dos exames feitos em cada consulta verificará se o HIV pode ser detectado no sangue do seu filho. Esse exame pode ser feito com resultados disponíveis em poucas horas. Se você e seu filho ainda estiverem na clínica quando o resultado estiver disponível, nós daremos o resultado no mesmo dia. Caso contrário, entraremos em contato após a consulta com o resultado. Se o resultado mostrar que foi detectado o HIV, você deve retornar à clínica com seu filho o mais rápido possível para que o exame seja repetido. O segundo exame será feito o mais rápido possível, e o resultado será fornecido a você quando estiver disponível.

Depois que as crianças param de tomar os ARVs, é esperado que o HIV se torne detectável no sangue, mas não se sabe quando isso pode acontecer. Para algumas crianças, pode ser nas primeiras semanas. Para outras crianças, pode ser mais tarde.

Enquanto o HIV não for detectado no sangue do seu filho, ele permanecerá na Etapa 3, sem tomar ARVs. Se o HIV for detectado no sangue do seu filho em dois exames consecutivos, ele entrará na Etapa 4 (conforme descrito abaixo) e começará a tomar ARVs novamente. Isso é feito na Etapa 4 do estudo. A Etapa 4 será explicada, e será solicitado que você assine outro termo de consentimento livre e esclarecido para essa etapa.
**ETAPA 4 (a criança volta a tomar ARVs)**
As consultas clínicas da Etapa 4 são descritas abaixo.

**Etapa 4 Entrada**
- Serão feitas perguntas sobre a saúde e os medicamentos do seu filho.
- Você será instruído a voltar a dar ARVs para o seu filho. Conforme necessário, você receberá ARVs para o seu filho e instruções sobre como administrá-los. *[Nota para os centros: este parágrafo pode ser modificado para refletir as práticas de prescrição e dispensação usuais de ARV no seu centro.]*
- Seu filho fará um exame físico.
- Serão coletadas cerca de 2 colheres de chá (10 ml) de sangue do seu filho para exames de segurança e outros exames relacionados ao HIV, incluindo sobre a quantidade de HIV no sangue.

**Consultas da Etapa 4**
Após a consulta de entrada, o seu filho participará de consultas todas as semanas, depois de 2 em 2 semanas, depois de 4 em 4 semanas, depois de 12 em 12 semanas. Na primeira e terceira semanas, poderá ser possível realizar as consultas por telefone. Seu filho continuará participando dessas consultas até que ele atinja 5 anos de idade ou até 6 meses após o HIV não ser mais detectado no sangue do seu filho, o que ocorrer depois. Cada consulta durará cerca de 1-2 horas. Nessas consultas:
- Serão feitas perguntas sobre a saúde do seu filho, ARVs e outros medicamentos.
- Conforme necessário, você receberá ARVs para o seu filho e instruções sobre como administrá-los. *[Nota para os centros: o mesmo que acima.]*
- Seu filho fará um exame físico.
- Será coletado sangue do seu filho para exames de segurança e outros exames relacionados ao HIV. Em consultas diferentes, a quantidade coletada varia de menos de 1 colher de chá (menos de 5 ml) a cerca de 4 colheres de chá (20 ml).
- Um dos exames feitos em cada consulta verificará a quantidade de HIV no sangue do seu filho. Esta quantidade deve diminuir à medida que o seu filho toma ARVs ao longo do tempo. Vamos verificar isso cuidadosamente e apresentar os resultados dos exames. Se a quantidade de HIV não diminuir conforme o esperado, faremos exames de resistência. Resistência significa que um ARV pode não funcionar bem contra o HIV no corpo do seu filho. Se os exames mostrarem resistência, falaremos com você sobre outros ARVs que seu filho poderá tomar.

**Outros procedimentos**
*[Os centros podem usar uma terminologia localmente apropriada para se referir à punção lombar]*
Um procedimento chamado “punção lombar” às vezes é feito quando as crianças estão doentes. Este procedimento usa uma agulha para coletar líquido da coluna da criança. Este líquido é examinado para descobrir o que pode estar causando a doença na criança. Nenhuma punção lombar será feita para este estudo. No entanto, se o seu filho for submetido a uma punção lombar devido a uma doença não relacionada ao estudo, gostaríamos de armazenar qualquer líquido espinal restante para exames. Os exames seriam para procurar HIV no líquido. Os exames também podem procurar outros fatores relacionados ao HIV e ao sistema imunológico no líquido.

Você pode optar por não aceitar que o líquido espinal restante do seu filho seja armazenado para exames. Seu filho ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Láia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Eu permito que o fluido espinal restante do meu filho seja armazenado para exames como parte deste estudo (se o meu filho for submetido a uma punção lombar fora do estudo).
EXAME GENÉTICO
Alguns dos exames de sangue feitos neste estudo analisarão como os genes (DNA) do seu filho afetam a sua resposta ao HIV e aos ARVs. Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu filho para informar os resultados desses exames. Isso ocorre porque esses exames geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu filho. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que o sangue do seu filho seja usado para exames genéticos. Seu filho ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Eu permito que o sangue do meu filho seja usado para exames genéticos como parte deste estudo.

____________ Sim   ___________ Não   ___________ Data

ARMAZENAMENTO DE SANGUE PARA USO FUTURO
Depois que os exames planejados para o estudo estiverem concluídos, poderá sobrar uma parte do sangue coletado do seu filho. A rede IMPAACT (Rede Internacional de Estudos Clínicos de AIDS em Gestantes, Crianças e Adolescentes) gostaria de armazenar esse sangue para outras pesquisas no futuro. Se você concordar com isso, as amostras restantes do seu filho serão armazenadas e examinadas em laboratórios especiais que podem estar nos EUA e em outros países fora de [inserir país do centro]. Apenas pesquisadores aprovados terão acesso a elas. As pessoas que trabalham nos laboratórios também terão acesso às amostras do seu filho para acompanhá-las. Essas pessoas não terão informações que identificam diretamente o seu filho. As amostras do seu filho não serão vendidas ou usadas diretamente para a fabricação de produtos comerciais. Todos os estudos de investigação propostos utilizando amostras do seu filho serão revistos pela rede IMPAACT. Não há limite de tempo de armazenamento das amostras do seu filho.

Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com o médico regular do seu filho para informar os resultados desses futuros exames. Isso ocorre porque os exames de pesquisa geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a saúde do seu filho. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a saúde do seu filho, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que as amostras restantes do seu filho sejam usadas para pesquisas futuras. Seu filho ainda poderá participar deste estudo, mesmo que você tome essa decisão. Você também pode retirar a qualquer momento o consentimento para armazenar e utilizar futuramente as amostras do seu filho. Se você retirar o seu consentimento, as amostras restantes serão destruídas.

Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Permito que as amostras de sangue restantes do meu filho sejam armazenadas para uso em futuras pesquisas aprovadas pelo IMPAACT e relacionadas ao HIV.

____________ Sim   ___________ Não   ___________ Data
Eu permito que as amostras de sangue restantes do meu filho sejam usadas para exames genéticos como parte de futuros estudos de pesquisa relacionados ao HIV aprovados pelo IMPAACT.

__________ Sim          _________ Não          _________ Data

QUANTAS CRIANÇAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?
Cerca de 100 crianças com HIV devem participar deste estudo. No momento, não sabemos quantas crianças entrarão na Etapa 3 ou na Etapa 4.

POR QUANTO TEMPO AS CRIANÇAS FICARÃO NESTE ESTUDO?
As crianças permanecerão na Etapa 3 pelo tempo que o HIV não for detectado no sangue, até 5 anos.

As crianças que entrarem na Etapa 4 permanecerão na Etapa 4 até alcançarem os 5 anos de idade ou até 6 meses após o HIV não ser mais detectado no sangue. Depois desse prazo, elas deixarão o estudo.

POR QUE O MÉDICO TIRARIA O SEU FILHO DESTE ESTUDO ANTES DO FINAL?
O médico do estudo pode precisar tirar seu filho antes do final deste estudo e sem a sua permissão pelos motivos listados abaixo. Caso isso aconteça, nenhuma outra informação será coletada, e nenhuma outra consulta do estudo ou exame laboratorial será feito.

• Seu filho parou de comparecer à clínica para as consultas do estudo.
• O médico do estudo determinou que continuar a participação no estudo pode prejudicar a saúde ou o bem-estar do seu filho.
• O estudo foi interrompido ou cancelado.

QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?
A coleta de sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou contusões onde a agulha penetrar no organismo. Um pequeno coágulo de sangue pode se formar no local onde o sangue foi retirado ou pode ocorrer inchaço na área. Existe um pequeno risco de pequena infecção no local da coleta de sangue. Tontura e desmaio também podem ocorrer.

Para as crianças que param de tomar ARVs, a quantidade de HIV no sangue pode subir para níveis detectáveis. Isso também poderia levar o HIV a se tornar resistente aos ARVs. Para evitar isso, serão realizados exames com frequência para verificar o HIV no sangue, e os ARVs serão reiniciados se o HIV se tornar detectável. É importante que o seu filho compareça às consultas clínicas conforme programado para esses exames.

Para as crianças que reiniciam o uso de ARVs, os ARVs podem causar efeitos colaterais. A equipe do estudo discutiu os efeitos colaterais com você enquanto seu filho estava na Etapa 2 do estudo. Eles informarão sobre os possíveis efeitos colaterais dos ARVs que seu filho tomará na Etapa 4. Tire todas as suas dúvidas. Entre em contato com a equipe do estudo com quaisquer preocupações sobre a saúde do seu filho e possíveis efeitos colaterais.

Pode haver outros riscos que ainda não são conhecidos.

PARTICIPAR DESTE ESTUDO TRAZ BENEFÍCIOS?
Este estudo pode não trazer nenhum benefício direto para o seu filho. As informações obtidas neste estudo podem ajudar outras pessoas infectadas com o HIV.
QUE OUTRAS OPCÕES, ALÉM DO ESTUDO, MEU FILHO TEM?
Você pode optar por não aceitar que o seu filho pare de tomar ARVs. Nesse caso, seu filho poderá permanecer no estudo (na Etapa 2) até que ele tenha cerca de 4 anos de idade. Se você decidir que seu filho pare de tomar ARVs agora, você poderá mudar de ideia mais tarde. Nesse caso, seu filho poderá permanecer no estudo (na Etapa 4).
Você também poderá retirar seu filho deste estudo a qualquer momento. Converse com a equipe do estudo sobre as opções disponíveis para o seu filho. Independentemente da sua decisão, a equipe do estudo informará sobre outras fontes de cuidados relacionados ao HIV disponíveis para você e seu filho.

O QUE ACONTECE SE SEU FILHO SOFRER ALGUM DANO?
Se seu filho sofrer algum dano em decorrência da participação no estudo, ele receberá imediatamente o tratamento adequado. Os custos desse tratamento serão pagos por você ou por seu plano de saúde. Não há nenhuma política de indenização, nem pela instituição nem pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH/EUA). Você não está renunciando a nenhum de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido.

E O SIGILO?
Centros nos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu filho podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu filho nem irá identificá-lo.

Para ajudar a proteger a privacidade do seu filho, solicitamos um Certificado de Confidencialidade dos Institutos Nacionais dos Estados Unidos (NIH/EUA). Com esse Certificado, os pesquisadores não podem ser forçados a divulgar informações que possam identificar o seu filho, mesmo mediante intimação de qualquer tribunal local, estadual ou federal nas esferas cível, criminal, administrativa, legislativa ou outras. Os pesquisadores usarão o certificado para resistir a quaisquer exigências de informações que possam identificar o seu filho, exceto nos casos explicados a seguir. O certificado não pode ser usado para a recusa de requisições feitas por funcionários do governo norte-americano para obtenção de informações usadas para fins de auditoria ou avaliação de projetos financiados pelo governo federal ou informações que precisem ser divulgadas para atender às exigências da agência regulatória Norte Americana (Food and Drug Administration (FDA/EUA).

Você deve compreender que o Certificado de Confidencialidade não impede você ou um integrante de sua família de divulgar voluntariamente informações sobre o seu filho ou sobre a dele participação no estudo. Se uma empresa de seguros, um empregador ou outras partes obtiverem o seu consentimento por escrito para receber informações desse projeto de pesquisa, os pesquisadores não usarão o Certificado de Confidencialidade para preservar essas informações.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
- [insertir o nome do CRI/CE do centro]
- [insertir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [insertir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)
Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

**Centros fora dos EUA:**
Serão feitos esforços para manter confidenciais as informações pessoais do seu filho, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. As informações pessoais do seu filho podem ser divulgadas, se exigido por lei. Nenhuma publicação deste estudo usará o nome do seu filho nem irá identificá-lo.

Os registros do seu filho podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar o seu filho. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

**QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?**
Não há custo para as consultas do estudo, exames ou exames de sangue do seu filho.

Sua participação neste estudo pode resultar em custos adicionais para você e para o seu plano de saúde. Em alguns casos, e em algumas localidades, é possível que seu plano de saúde não cubra esses custos, porque seu filho estará participando de um estudo de pesquisa. [Nota para os centros: a informação sobre o seguro pode ser excluída caso não seja relevante para o seu centro.]

**QUAIS SÃO OS DIREITOS DO SEU FILHO COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA?**
A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode optar por não permitir que seu filho participe do estudo, ou pode tirar seu filho do estudo a qualquer momento. Sua decisão não terá qualquer impacto sobre a participação do seu filho em outros estudos realizados pelos Institutos Nacionais do Estados Unidos - NIH/EUA, e não resultará em qualquer penalidade ou perda de benefícios a que seu filho tem direito.

Se você optar por retirar seu bebê do estudo, a equipe do estudo pedirá que você o traga para uma consulta final. Esta consulta demorará cerca de 1 hora e incluirá perguntas sobre a saúde e os medicamentos do seu filho, além de um exame físico. Aproximadamente 1-2 colheres de chá (5-10 ml) de sangue serão coletadas para exames relacionados ao HIV.

Você será informado de quaisquer dados, do estudo em questão ou de outros estudos, que possam afetar a saúde e bem-estar de seu filho ou a sua vontade de permitir que seu filho continue no estudo. Se quiser conhecer os resultados do estudo, quando estiverem disponíveis, avise a equipe do estudo.

**O QUE DEVO FAZER SE TIVER DÚVIDAS OU DIFICULDADES?**
Se você tiver alguma dúvida sobre este estudo ou algum dano decorrente do estudo, entre em contato com:
- nome do pesquisador ou outros integrantes da equipe do estudo
- número de telefone do contato acima

Se quiser fazer qualquer pergunta sobre os direitos do seu filho como participante de pesquisa, entre em contato com:
- nome ou cargo do responsável no CRI/CE ou outro setor competente no centro
- número de telefone do contato acima

ASSINATURAS

Se você leu este termo de consentimento livre e esclarecido (ou ele foi explicado a você), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda em permitir que seu filho participe das Etapas 3 e 4 deste estudo, assine seu nome abaixo.

________________________
Nome do participante (em letra de forma)

________________________  __________________________  _______
Nome do pai ou responsável legal (extenso)  Pai ou responsável legal  Data
Assinatura

________________________  __________________________  _______
Membro da equipe que conduziu o processo de consentimento (extenso)  Assinatura do Membro da Equipe  Data

________________________  __________________________  _______
Nome da testemunha  Assinatura da testemunha  Data
ANEXO IV-F
DIVISÃO DE AIDS (DAIDS) DO
INTERNATIONAL MATERNAL PEDIATRIC ADOLESCENT AIDS
CLINICAL TRIALS GROUP (IMPAACT)

EXEMPLO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
MÃE: COORTE 1

P1115: Tratamento intensivo muito precoce de crianças infectadas por HIV para atingir a remissão do
HIV: estudo de fase I/II de prova de conceito
Versão 2.0, 17 de setembro de 2018

INTRODUÇÃO
Estamos solicitando sua participação neste estudo de pesquisa, pois seu exame do Vírus de
Imunodeficiência Humana (HIV), que causa a AIDS, foi positivo, e seu bebê pode estar infectado com o
vírus. Este estudo é patrocinado por: United States National Institutes of Health (Institutos Nacionais de
Saúde dos Estados Unidos, NIH). O médico responsável pelo estudo neste centro é: (inserir o nome do
pesquisador principal). Antes de decidir se deseja participar do estudo, queremos lhe passar mais
informações sobre o estudo.

Este documento é um termo de consentimento livre e esclarecido. Ele fornece informações sobre o
estudo. A equipe do estudo discutirá as informações com você. Fique à vontade para fazer perguntas a
qualquer momento.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?
O objetivo principal deste estudo é descobrir se o uso precoce de medicamentos anti-HIV (ARVs) em até
48 horas após o nascimento pode proporcionar aos bebês infectados com HIV o controle do vírus HIV de
tal modo que não possa ser detectado no sangue. Atualmente, quando as crianças com HIV começam a
tomar ARVs, geralmente precisam continuar tomando para o resto da vida. Para os recém-
nascidos que começam a tomar ARVs logo após o nascimento, pode ser possível parar de tomar ARVs futuramente por
um período prolongado de tempo e permanecer saudável. Isso foi observado apenas em uma criança até
agora. Essa criança iniciou os ARVs logo após o nascimento, depois interrompeu os ARVs e conseguiu se
mantner saudável, sem HIV detectado no sangue por mais de 2 anos. Cerca de 27 meses após a interrupção
dos ARVs, o HIV foi detectado no sangue dessa criança e ela reiniciou os ARVs. A quantidade de HIV
no sangue da criança caiu rapidamente, e a criança permaneceu saudável. Este estudo está sendo feito
para descobrir se isso também pode acontecer com outros bebês que iniciam o uso de ARVs logo após o
nascimento. Este estudo também busca os níveis de ARVs que sejam seguros e funcionem bem para
bebês tão pequenos.

Embora este estudo se concentre em bebês, a participação das mães também é importante. Este termo traz
informações sobre a participação das mães no estudo. Você também receberá informações sobre a
participação dos bebês no estudo. Se você optar por participar do estudo com o seu bebê, será solicitado
que você assine este termo e um termo separado para o seu bebê. Você receberá cópias destes
documentos.

O QUE PRECISO FAZER PARA PARTICIPAR DESTE ESTUDO?
Você deve concordar em participar deste estudo para que seu bebê participe. A quantidade de tempo que
você ficará neste estudo e o número de consultas que você terá dependerão se for confirmada a infecção
por HIV em seu bebê.
Se seu filho NÃO for portador do HIV, você fará uma consulta do estudo, a consulta de entrada descrita abaixo.

Se seu filho TIVER HIV, você participará de duas consultas: a consulta de entrada descrita abaixo e outra consulta quando for descoberto que seu bebê é portador do HIV. Depois, você participará de consultas a cada 6 meses durante o tempo em que seu filho estiver no estudo.

Se você concordar em participar do estudo, a consulta de entrada continuará hoje. Esta e todas as outras consultas estão descritas abaixo. Cada consulta durará entre 1-2 horas.

Na Consulta de Entrada

- Serão feitas perguntas sobre sua saúde e medicamentos, incluindo ARVs.
- Seu histórico médico será analisado, e serão coletadas informações sobre a sua infecção por HIV e como seu sistema imunológico está funcionando.
- Dependendo das informações disponíveis em seu prontuário médico, pode ser necessário fazer exames adicionais de HIV para o estudo. Também será feito um exame sobre a quantidade de HIV no seu sangue. Até 2 colheres de chá de sangue (10 ml) serão coletadas para estes exames. Os resultados destes exames serão mostrados a você.
- Serão coletadas e armazenadas cerca de 2 colheres de chá (10 ml) de sangue para exames relacionados ao HIV a serem feitos no futuro.

Na consulta, quando é descoberto que seu filho é portador do HIV

Os resultados de seus primeiros exames e dos primeiros exames de seu filho sobre infecção por HIV serão revelados dentro de 2 semanas depois de entrar no estudo. Se você e/ou seu filho não estiverem infectados com o HIV, você não fará mais consultas do estudo, mas você deverá voltar com seu bebê para as consultas.

Se você e seu bebê estiverem infectados com o HIV:

- Serão feitas perguntas sobre sua saúde e medicamentos, incluindo ARVs.
- Seu histórico médico será analisado, e serão coletadas informações sobre a sua infecção por HIV e como seu sistema imunológico está funcionando.
- Serão coletadas e armazenadas cerca de 3 colheres de chá (15 ml) de sangue para exames relacionados ao HIV a serem feitos no futuro.

Em consultas a cada 6 meses

- Serão feitas perguntas sobre sua saúde e medicamentos, incluindo ARVs.
- Seu histórico médico será analisado, e serão coletadas informações sobre a sua infecção por HIV e como seu sistema imunológico está funcionando.

**EXAME GENÉTICO**

Alguns dos exames de sangue feitos neste estudo analisarão como seus genes (DNA) afetam a resposta de seu bebê ao HIV e aos ARVs. Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com seu médico regular para informar os resultados desses exames. Isso ocorre porque esses exames geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e esses resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre sua saúde. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a sua saúde, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que seu sangue seja usado para exames genéticos. Você ainda poderá participar deste estudo, mesmo que tome essa decisão. Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.
Eu permito que o meu sangue seja usado para exames genéticos como parte deste estudo.

____________ Sim  ____________ Não  ____________ Data

**ARMAZENAMENTO DE SANGUE PARA USO FUTURO**

Depois que os exames planejados para o estudo estiverem concluídos, poderá sobrar uma parte do seu sangue coletado. A rede IMPAACT (Rede Internacional de Estudos Clínicos de AIDS em Gestantes, Crianças e Adolescentes) gostaria de armazenar esse sangue para outras pesquisas no futuro. Se você concordar com isso, as amostras de sangue restantes serão armazenadas e examinadas em laboratórios especiais que podem estar nos EUA e em outros países fora de [inserir país do centro]. Apenas pesquisadores aprovados terão acesso a elas. As pessoas que trabalham nos laboratórios também terão acesso às suas amostras para acompanhá-las. Essas pessoas não terão informações que identificam você diretamente. Suas amostras não serão vendidas ou usadas diretamente para a fabricação de produtos comerciais. Todos os estudos de investigação propostos utilizando suas amostras serão revistos pela rede IMPAACT. Não há limite de tempo de armazenamento das suas amostras.

Os pesquisadores não entrará em contato com você nem com seu médico regular para informar os resultados desses futuros exames. Isso ocorre porque os exames de pesquisa geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a sua saúde. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a sua saúde, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que suas amostras restantes sejam usadas para futuras pesquisas. Você ainda poderá participar deste estudo, mesmo que tome essa decisão. Você também pode retirar a qualquer momento seu consentimento para armazenar e utilizar futuramente suas amostras. Se você retirar o seu consentimento, as amostras restantes serão destruídas.

Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Permito que as minhas amostras de sangue restantes sejam usadas para futuras pesquisas aprovadas pelo IMPAACT e relacionadas ao HIV.

____________ Sim  ____________ Não  ____________ Data

Eu permito que as minhas amostras de sangue restantes sejam usadas para exames genéticos como parte de futuros estudos de pesquisa relacionados ao HIV aprovados pelo IMPAACT.

____________ Sim  ____________ Não  ____________ Data

**QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?**

Cerca de 450 mães e bebês já participaram deste estudo. Outros 450, para somar um total de aproximadamente 900, são esperados a participar.

**POR QUANTO TEMPO FICAREI NESTE ESTUDO?**

A quantidade de tempo que você ficará neste estudo dependerá se for confirmada a infecção por HIV em seu bebê. Se seu bebê não estiver infectado com o HIV, você fará uma consulta do estudo. Se seu filho estiver infectado com HIV, você ficará no estudo junto com seu filho por até 9 anos.
POR QUE O MÉDICO ME TIRARIA DESTE ESTUDO ANTES DE SEU FINAL?
O médico do estudo pode precisar retirar você antes do final deste estudo e sem a sua permissão pelos motivos listados abaixo. Caso isso aconteça, nenhuma outra informação será coletada, e nenhuma outra consulta do estudo ou exame laboratorial será feito.

- Você e/ou seu bebê não tem infecção por HIV.
- Seu bebê reúne condições para deixar o estudo.
- Você não vem mais à clínica para as consultas do estudo.
- O médico do estudo determina que continuar participando do estudo pode prejudicar a sua saúde ou o seu bem estar.
- O estudo foi interrompido ou cancelado.

QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?
A coleta de sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou contusões onde a agulha penetrar no organismo. Um pequeno coágulo de sangue pode se formar no local onde o sangue foi retirado ou pode ocorrer inchaço na área. Existe um pequeno risco de pequena infecção no local da coleta de sangue. Tontura e desmaio também podem ocorrer.

PARTICIPAR DESTE ESTUDO TRAZ BENEFÍCIOS?
Este estudo pode não trazer nenhum benefício direto para você ou seu bebê. As informações obtidas neste estudo podem ajudar outras pessoas infectadas com o HIV. Se seu bebê estiver infectado com o HIV, este estudo poderá ajudar a controlar a quantidade de HIV no corpo do bebê.

QUE OUTRAS OPÇÕES, ALÉM DO ESTUDO, EU TENHO?
Você pode optar por não participar deste estudo. Você pode deixar o estudo a qualquer momento. Converse com a equipe do estudo sobre outras opções disponíveis para você. Este estudo não oferece cuidados relacionados ao HIV e tratamento para as mães. Independente da sua decisão, a equipe do estudo falará sobre outras fontes de cuidados relacionados ao HIV disponíveis para você e seu bebê.

O QUE ACONTECE SE EU SOFRER ALGUM DANO?
Se você sofrer algum dano em decorrência de sua participação neste estudo, você receberá imediatamente o tratamento adequado. Os custos desse tratamento serão pagos por você ou por seu plano de saúde. Não há nenhuma política de indenização, nem pela instituição nem pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos – NIH/EUA. Você não está renunciando a nenhum de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido. [Nota para os centros: este parágrafo pode ser alterado para refletir as políticas e os procedimentos institucionais do seu centro, mas a declaração referente à indenização pelo NIH não deve ser alterada.]

E O SIGILO?
Centros nos EUA
Serão feitos esforços para manter confidenciais suas informações pessoais, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. Suas informações pessoais podem ser divulgadas, se exigido por lei. Qualquer publicação deste estudo não usará seu nome nem irá identificá-lo.

Para ajudar a proteger sua privacidade, solicitamos um Certificado de Confidencialidade dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos – NIH/EUA. Com esse Certificado, os pesquisadores não podem ser forçados a divulgar informações que possam identificar as pessoas participantes do estudo, mesmo mediante intimação de qualquer tribunal local, estadual ou federal nas esferas cível, criminal, administrativa, legislativa ou outras. Os pesquisadores usarão o certificado para resistir a quaisquer exigências de informações que possam identificar os participantes do estudo, exceto nos casos explicados a seguir. O certificado não pode ser usado para a recusa de requisições feitas por funcionários do governo
norte-americano para obtenção de informações usadas para fins de auditoria ou avaliação de projetos financiados pelo governo federal ou informações que precisem ser divulgadas para atender às exigências da agência regulatória Norte Americana (Food and Drug Administration - FDA/EUA).

Você deve compreender que o Certificado de Confidencialidade não impede você ou um integrante de sua família de divulgar voluntariamente informações sobre você ou sobre sua participação no estudo. Se uma empresa de seguros, um empregador ou outras partes obtiverem o seu consentimento por escrito para receber informações desse projeto de pesquisa, os pesquisadores não usarão o Certificado de Confidencialidade para preservar essas informações.

Os seus registros podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escrítório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos aos bebês neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar você. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

Centros fora dos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais suas informações pessoais, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. Suas informações pessoais podem ser divulgadas, se exigido por lei. Qualquer publicação deste estudo não usará seu nome nem irá identificá-lo.

Os seus registros podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escrítório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos aos bebês neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar você. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?
Não há custo para você para suas consultas do estudo ou exames de sangue.
Sua participação neste estudo pode resultar em custos adicionais para você e para o seu plano de saúde. Em alguns casos, e em algumas localidades, é possível que seu plano de saúde não cubra esses custos, porque você estará participando de um estudo de pesquisa. [Nota para os centros: a informação sobre o seguro pode ser excluída caso não seja relevante para o seu centro.]

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA?
A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode optar por não participar deste estudo. No entanto, se você optar por não participar, o seu bebê também não poderá participar. Se optar por participar, você poderá deixar o estudo a qualquer momento. Se você deixar o estudo, o seu bebê poderá ficar no estudo, se você concordar. Suas decisões não terão qualquer impacto sobre sua participação em outros estudos realizados pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos – NIH/EUA e não resultarão em qualquer penalidade ou perda de benefícios a que você tem direito.

Você será informado de quaisquer dados, do estudo em questão ou de outros estudos, que possam afetar a sua saúde, o seu bem-estar ou a sua vontade de continuar no estudo. Se quiser conhecer os resultados deste estudo, quando estiverem disponíveis, avise a equipe do estudo.

O QUE DEVO FAZER SE TIVER DÚVIDAS OU DIFICULDADES?
Se você tiver alguma dúvida sobre este estudo ou algum dano decorrente do estudo, entre em contato com:
- nome do pesquisador ou outros integrantes da equipe do estudo
- número de telefone do contato acima

Se quiser fazer qualquer pergunta sobre seus direitos como participante de pesquisa, entre em contato com:
- nome ou cargo do responsável no CRI/CE ou outro setor competente no centro
- número de telefone do contato acima

ASSINATURAS
Se você leu este termo de consentimento livre e esclarecido (ou este termo foi explicado a você), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda em participar do estudo em questão, por favor, assine abaixo.

Nome do participante (extenso)  Assinatura do participante  Data

Membro da equipe que conduziu o processo de consentimento (extenso)  Assinatura da Membro da equipe  Data

Nome da testemunha  Assinatura da testemunha  Data
ANEXO IV-G
DIVISÃO DE AIDS (DAIDS) DO
INTERNATIONAL MATERNAL PEDIATRIC ADOLESCENT AIDS
CLINICAL TRIALS GROUP (IMPAACT)

EXEMPLO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCALARECIDO MãE: COORTE 2

P1115: Tratamento intensivo muito precoce de crianças infectadas por HIV para atingir a remissão do HIV: estudo de fase I/II de prova de conceito
Versão 2.0, 17 de setembro de 2018

INTRODUÇÃO
Estamos solicitando sua participação nesta pesquisa porque você e seu filho testaram positivos para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o vírus que causa a AIDS. Este estudo é patrocinado por: United States National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, NIH). O médico responsável pelo estudo neste centro é: (inserir o nome do pesquisador principal). Antes de decidir se deseja participar do estudo, queremos lhe passar mais informações sobre o estudo.

Este documento é um termo de consentimento livre e esclarecido. Ele fornece informações sobre o estudo. A equipe do estudo discutirá as informações com você. Fique à vontade para fazer perguntas a qualquer momento.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?
O objetivo principal deste estudo é descobrir se o uso precoces de medicamentos anti-HIV (ARVs) em até 48 horas após o nascimento pode proporcionar aos bebês infectados com HIV o controle do vírus HIV de tal modo que não possa ser detectado no sangue. Atualmente, quando as crianças com HIV começam a tomar ARVs, geralmente precisam continuar tomando para o resto da vida. Para os recém-nascidos que começam a tomar ARVs logo após o nascimento, pode ser possível parar de tomar ARVs futuramente por um período prolongado de tempo e permanecer saudável. Isso foi observado apenas em uma criança até agora. Essa criança iniciou os ARVs logo após o nascimento, depois interrompeu os ARVs e conseguiu se manter saudável, sem HIV detectado no sangue por mais de 2 anos. Cerca de 27 meses após a interrupção dos ARVs, o HIV foi detectado no sangue dessa criança e ela reiniciou os ARVs. A quantidade de HIV no sangue da criança caiu rapidamente, e a criança permaneceu saudável. Este estudo está sendo feito para descobrir se isso também pode acontecer com outros bebês que iniciam o uso de ARVs logo após o nascimento. Este estudo também busca os níveis de ARVs que sejam seguros e funcionem bem para bebês tão pequenos.

Embora este estudo se concentre em bebês, a participação das mães também é importante. Este termo traz informações sobre a participação das mães no estudo. Você também receberá informações sobre a participação dos bebês no estudo. Se você optar por participar do estudo com o seu bebê, será solicitado que você assine este termo e um termo separado para o seu bebê. Você receberá cópias destes documentos.

O QUE PRECISO FAZER PARA PARTICIPAR DESTE ESTUDO?
Você deve concordar em participar deste estudo para que seu bebê participe. A quantidade de tempo que você estará neste estudo e o número de consultas das quais você participará dependerão de quanto tempo seu filho permanecerá no estudo.

Se você concordar em participar do estudo, a consulta de entrada continuará hoje. Esta e todas as outras consultas estão descritas abaixo. Cada consulta durará entre 1-2 horas.
Na Consulta de Entrada

• Serão feitas perguntas sobre sua saúde e medicamentos, incluindo ARVs.
• Seu histórico médico será analisado, e serão coletadas informações sobre a sua infecção por HIV e como seu sistema imunológico está funcionando.
• Dependendo das informações disponíveis em seu prontuário médico, pode ser necessário fazer exames adicionais de HIV para o estudo. Também será feito um exame sobre a quantidade de HIV no seu sangue. Até 2 colheres de chá de sangue (10 ml) serão coletadas para estes exames. Os resultados destes exames serão mostrados a você.
• Serão coletadas e armazenadas cerca de 5 colheres de chá (25 ml) de sangue para exames relacionados ao HIV a serem feitos no futuro.

Em consultas a cada 6 meses

• Serão feitas perguntas sobre sua saúde e medicamentos, incluindo ARVs.
• Seu histórico médico será analisado, e serão coletadas informações sobre a sua infecção por HIV e como seu sistema imunológico está funcionando.

EXAME GENÉTICO
Alguns dos exames de sangue feitos neste estudo analisarão como seus genes (DNA) afetam a resposta de seu bebê ao HIV e aos ARVs. Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com seu médico regular para informar os resultados desses exames. Isso ocorre porque esses exames geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e esses resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre sua saúde. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a sua saúde, o médico do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone.

Você pode optar por não aceitar que seu sangue seja usado para exames genéticos. Você ainda poderá participar deste estudo, mesmo que tome essa decisão. Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Eu permito que o meu sangue seja usado para exames genéticos como parte deste estudo.

____________ Sim  ______________ Não  ______________ Data

ARMAZENAMENTO DE SANGUE PARA USO FUTURO
Depois que os exames planejados para o estudo estiverem concluídos, poderá sobrar uma parte do seu sangue coletado. A rede IMPAACT (Rede Internacional de Estudos Clínicos de AIDS em Gestantes, Crianças e Adolescentes) gostaria de armazenar esse sangue para outras pesquisas no futuro. Se você concordar com isso, as amostras de sangue restantes serão armazenadas e examinadas em laboratórios especiais que podem estar nos EUA e em outros países fora de [inserir país do centro]. Apenas pesquisadores aprovados terão acesso a elas. As pessoas que trabalham nos laboratórios também terão acesso às suas amostras para acompanhá-las. Essas pessoas não terão informações que identifiquem você diretamente. Suas amostras não serão vendidas ou usadas diretamente para a fabricação de produtos comerciais. Todos os estudos de investigação propostos utilizando suas amostras serão revistos pela rede IMPAACT. Não há limite de tempo de armazenamento das suas amostras.

Os pesquisadores não entrarão em contato com você nem com seu médico regular para informar os resultados desses futuros exames. Isso ocorre porque os exames de pesquisa geralmente são feitos com procedimentos experimentais, e os resultados não devem ser usados para a tomada de decisões sobre a sua saúde. Entretanto, se os pesquisadores decidirem que o resultado é importante para a sua saúde, o médico
do estudo será notificado. Caso queira ser contactado para receber esse tipo de informação, notifique a equipe do estudo sobre quaisquer alterações em seu endereço e telefone. Você pode optar por não aceitar que suas amostras restantes sejam usadas para futuras pesquisas. Você ainda poderá participar deste estudo, mesmo que tome essa decisão. Você também pode retirar a qualquer momento seu consentimento para armazenar e utilizar futuramente suas amostras. Se você retirar o seu consentimento, as amostras restantes serão destruídas.

Leia com atenção a declaração abaixo e marque suas iniciais no espaço apropriado fornecido.

Permito que as minhas amostras de sangue restantes sejam armazenadas para uso em futuras pesquisas aprovadas pelo IMPAACT e relacionadas ao HIV.

__________ Sim   _________ Não  _________ Data

Eu permito que as minhas amostras de sangue restantes sejam usadas para exames genéticos como parte de futuros estudos de pesquisa relacionados ao HIV aprovados pelo IMPAACT.

__________ Sim   _________ Não  _________ Data

QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?
Cerca de 450 mães e bebês já participaram deste estudo. Outros 450, para somar um total de aproximadamente 900, são esperados a participar.

POR QUANTO TEMPO FICAREI NESTE ESTUDO?
A quantidade de tempo que você ficará neste estudo depende se for confirmada a infecção por HIV em seu bebê. Se seu bebê não estiver infectado com o HIV, você fará uma consulta do estudo. Se seu filho estiver infectado com HIV, você ficará no estudo junto com seu filho por até 9 anos.

POR QUE O MÉDICO ME TIRARIA DESTE ESTUDO ANTES DE SEU FINAL?
O médico do estudo pode precisar retirar você antes do final deste estudo e sem a sua permissão pelos motivos listados abaixo. Caso isso aconteça, nenhuma outra informação será coletada, e nenhuma outra consulta do estudo ou exame laboratorial será feito.

- Você e/ou seu bebê não tem infecção por HIV.
- Seu bebê reúne condições para deixar o estudo.
- Você não vem mais à clínica para as consultas do estudo.
- O médico do estudo determina que continuar participando do estudo pode prejudicar a sua saúde ou o seu bem estar.
- O estudo foi interrompido ou cancelado.

QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?
A coleta de sangue pode causar algum desconforto, sangramento ou contusões onde a agulha penetrar no organismo. Um pequeno coágulo de sangue pode se formar no local onde o sangue foi retirado ou pode ocorrer inchaço na área. Existe um pequeno risco de pequena infecção no local da coleta de sangue. Tontura e desmaio também podem ocorrer.

PARTICIPAR DESTE ESTUDO TRAZ BENEFÍCIOS?
Este estudo pode não trazer nenhum benefício direto para você ou seu bebê. As informações obtidas neste estudo podem ajudar outras pessoas infectadas com o HIV. Se seu bebê estiver infectado com o HIV, este estudo poderá ajudar a controlar a quantidade de HIV no corpo do bebê.
QUE OUTRAS OPÇÕES, ALÉM DO ESTUDO, EU TENHO?
Vocês pode optar por não participar deste estudo. Você pode deixar o estudo a qualquer momento. Converse com a equipe do estudo sobre outras opções disponíveis para você. Este estudo não oferece cuidados relacionados ao HIV e tratamento para as mães. Independentemente de sua decisão, a equipe do estudo falará sobre outras fontes de cuidados relacionados ao HIV disponíveis para você e seu bebê.

O QUE ACONTECE SE EU SOFRER ALGUM DANO?
Se você sofrer algum dano em decorrência de sua participação neste estudo, você receberá imediatamente o tratamento adequado. Os custos desse tratamento serão pagos por você ou por seu plano de saúde. Não há nenhuma política de indenização, nem pela instituição nem pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos – NIH/EUA. Você não está renunciando a nenhum de seus direitos legais ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido. [Nota para os centros: este parágrafo pode ser alterado para refletir as políticas e os procedimentos institucionais do seu centro, mas a declaração referente à indenização pelo NIH não deve ser alterada.]

E O SIGILO?
Centros nos EUA
Será feitos esforços para manter confidenciais suas informações pessoais, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. Suas informações pessoais podem ser divulgadas, se exigido por lei. Qualquer publicação deste estudo não usará seu nome nem irá identificá-lo.

Para ajudar a proteger sua privacidade, solicitamos um Certificado de Confidencialidade dos National Institutes of Health. Com esse Certificado, os pesquisadores não podem ser forçados a divulgar informações que possam identificar as pessoas participantes do estudo, mesmo mediante intimação de qualquer tribunal local, estadual ou federal nas esferas cível, criminal, administrativa, legislativa ou outras. Os pesquisadores usarão o certificado para resistir a quaisquer exigências de informações que possam identificar os participantes do estudo, exceto nos casos explicados a seguir. O certificado não pode ser usado para a recusa de requisições feitas por funcionários do governo norte-americano para obtenção de informações usadas para fins de auditoria ou avaliação de projetos financiados pelo governo federal ou informações que precisem ser divulgadas para atender às exigências da agência regulatória Norte Americana (Food and Drug Administration - FDA/EUA).

Você deve compreender que o Certificado de Confidencialidade não impede você ou um integrante de sua família de divulgar voluntariamente informações sobre você ou sobre sua participação no estudo. Se uma empresa de seguros, um empregador ou outras partes obtiverem o seu consentimento por escrito para receber informações desse projeto de pesquisa, os pesquisadores não usarão o Certificado de Confidencialidade para preservar essas informações.

Os seus registros podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA), a agência regulatória Norte Americana
- US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos aos bebês neste estudo (Merck Research Laboratories)
Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar você. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

Centros fora dos EUA:
Serão feitos esforços para manter confidenciais suas informações pessoais, mas não podemos garantir confidencialidade absoluta. Suas informações pessoais podem ser divulgadas, se exigido por lei. Qualquer publicação deste estudo não usará seu nome nem irá identificá-lo.

Os seus registros podem ser revisados por:
- [inserir o nome do CRI/CE do centro]
- [inserir o nome da entidade regulatória de medicamentos do centro]
- [inserir o nome de outras entidades regulatórias do centro]
- US National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA) e seus monitores do estudo
- US Food and Drug Administration (FDA)
- US Office for Human Research Protections (Escritório de Proteções de Pesquisa Humana dos EUA)
- Outras entidades regulatórias dos EUA, locais e internacionais
- A rede IMPAACT que coordena o estudo
- A empresa que fabrica um dos ARVs fornecidos aos bebês neste estudo (Merck Research Laboratories)

Uma descrição deste estudo estará disponível em www.ClinicalTrials.gov, conforme exigido pela lei dos EUA. Este site não inclui informações que possam identificar você. No máximo, o site incluirá um resumo dos resultados do estudo. Você pode pesquisar neste site a qualquer momento.

**QUAIS SÃO OS CUSTOS ENVOLVIDOS?**
Não há custo para você para suas consultas do estudo ou exames de sangue.

Sua participação neste estudo pode resultar em custos adicionais para você e para o seu plano de saúde. Em alguns casos, e em algumas localidades, é possível que seu plano de saúde não cubra esses custos, porque você estará participando de um estudo de pesquisa. [Nota para os centros: a informação sobre o seguro pode ser excluída caso não seja relevante para o seu centro.]

**QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS COMO PARTICIPANTE DE PESQUISA?**
A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode optar por não participar deste estudo. No entanto, se você optar por não participar, o seu bebê também não poderá participar. Se optar por participar, você poderá deixar o estudo a qualquer momento. Se você deixar o estudo, o seu bebê poderá ficar no estudo, se você concordar. Suas decisões não terão qualquer impacto sobre sua participação em outros estudos realizados pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH/EUA) e não resultarão em qualquer penalidade ou perda de benefícios a que você tem direito.

Você será informado de quaisquer dados, do estudo em questão ou de outros estudos, que possam afetar a sua saúde, o seu bem-estar ou a sua vontade de continuar no estudo. Se quiser conhecer os resultados deste estudo, quando estiverem disponíveis, avise a equipe do estudo.
O QUE DEVO FAZER SE TIVER DÚVIDAS OU DIFICULDADES?

Se você tiver alguma dúvida sobre este estudo ou algum dano decorrente do estudo, entre em contato com:
- nome do pesquisador ou outros integrantes da equipe do estudo
- número de telefone do contato acima

Se quiser fazer qualquer pergunta sobre seus direitos como participante de pesquisa, entre em contato com:
- nome ou cargo do responsável no CRI/CE ou outro setor competente no centro
- número de telefone do contato acima

ASSINATURAS

Se você leu este termo de consentimento livre e esclarecido (ou este termo foi explicado a você), todas as suas perguntas foram respondidas e você concorda em participar do estudo em questão, por favor, assine abaixo.

Nome do participante (extenso)  Assinatura do participante  Data

Membro da Equipe que conduziu o processo de consentimento (extenso)  Assinatura da Membro da equipe  Data

Nome da testemunha  Assinatura da testemunha  Data