



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação de uma solução tecnológica completa (extração de DNA + qPCR) para auxílio do diagnóstico de tuberculose no ponto de atendimento

Pesquisador: Alexandre Dias Tavares Costa

Área Temática:

Versão: 10

CAAE: 44423120.0.1001.5248

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.624.924

Apresentação do Projeto:

As informações abaixo foram extraídas principalmente dos seguintes documentos: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2231243_E4.pdf, Carta resposta de pendências do parecer nº 6.600.925 de 25/12/2023 postados em 16/01/2024. Segundo esses documentos: O diagnóstico de tuberculose em pacientes suspeitos é atualmente realizado através do cultivo da amostra e subsequente crescimento e identificação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Este teste é demorado, apesar de bastante específico. Alternativamente, existem equipamentos que realizam o diagnóstico molecular usando a técnica de qPCR, incluindo a difícil etapa de extração de DNA num único dispositivo, diminuindo assim o tempo para o diagnóstico final e também a possibilidade de erro pelo usuário. Apesar de bastante específico, estes testes são atualmente muito caros, e só são viáveis no SUS em virtude do subsídio fornecido diretamente pela empresa desenvolvedora, Cepheid (EUA), ou através de organismos internacionais multilaterais, com a OMS. Em trabalhos anteriores do grupo, foi desenvolvido um protótipo de extração rápida de DNA seguida de qPCR num equipamento portátil (Q3-Plus), que mostrou resultados promissores. Foi usado um protótipo de extração rápida do DNA de escarro para buscar pelo marcador genômico IS6110 de *M. tuberculosis*. Foi identificada uma solução desnaturante que foi capaz de liquefazer a amostra de escarro e extrair o DNA da amostra, com qualidade suficiente para ser usado como material numa qPCR realizada num equipamento portátil, o Q3-Plus. Neste trabalho inicial foi mostrado que o protocolo protótipo é uma solução direta e simples, passível de uso em locais de baixa densidade

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 - 7º andar, Campus Maré (antiga Expansão)

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-361

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9011

Fax: (21)2561-1547

E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 6.624.924

tecnológica, com grande potencial, e que por isso deve ser avaliado num estudo estruturado, em coortes maiores, em paralelo à avaliação das mesmas amostras por métodos tradicionais, como a cultura e o teste molecular GeneXpert. Neste primeiro estudo foi mostrada ainda a possibilidade de formatar o teste molecular para o formato “pronto para uso” usando a técnica da gelificação dos reagentes, onde estes são aliquotados diretamente no cartucho ou tubo de reação. É importante citar que o equipamento portátil aqui usado foi validado para detecção também de malária e tracoma. Além da validação da reação para detecção do DNA de *Plasmodium* spp, o grupo recentemente validou um protocolo de extração de DNA em papel de filtro, semelhante ao proposto aqui, para extração de DNA de amostras de sangue total. Neste projeto, pretende-se aliar a portabilidade do equipamento Q3-Plus e a sensibilidade das reações de qPCR com um protocolo de extração rápida do DNA para compor uma solução tecnológica completa capaz de detectar a infecção por *M. tuberculosis* em amostras de escarro, diretamente no ponto de atendimento. Configurado como um kit, a solução tecnológica proposta engloba todos os passos necessários para a realização de um teste de base molecular, permitindo que eventuais tratamentos sejam iniciados rapidamente, sem necessidade da espera pelo resultado de laboratórios centrais de diagnósticos que demoram mais. Adicionalmente, no futuro, a solução tecnológica proposta permitirá que hospitais e centros médicos de menor capacidade laboratorial sejam capazes de continuar com diagnóstico molecular sendo realizado de forma local, rápido e adequado à demanda. Os pacientes que se enquadrarem nos critérios de elegibilidade serão convidados a participar do estudo e fornecer uma amostra de escarro ou lavado broncoalveolar (quando aplicável), além da amostra para a rotina de diagnóstico do centro. As amostras serão processadas pelo novo método (“tratamento teste”) e os resultados serão comparados com os resultados obtidos pelos métodos utilizados na rotina (cultura, baciloscopia e molecular/GeneXpert).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO Serão incluídos no estudo: 1) Voluntários com idade > de 18 anos; 2) Desejo de participar do estudo voluntariamente, evidenciado pela assinatura do TCLE. 3) Voluntários com sintomatologia clínica com suspeita e/ou confirmada de TB ou doença pulmonar causada por MNT; 4) Voluntários que concordem em fornecer material biológico (escarro ou lavado broncoalveolar) em quantidade suficiente para análise (pelo menos 500 µL).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO Serão excluídos do estudo: 1. Indivíduos previamente infectados por micobactérias não tuberculosas (MNT); 2. Participantes cujo material biológico (escarro ou lavado

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 - 7º andar, Campus Maré (antiga Expansão)

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-361

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9011

Fax: (21)2561-1547

E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 6.624.924

broncoalveolar) não tenha volume suficiente para realizar o teste diagnóstico investigacional.

Desfechos: 1. Desfecho primário. Determinação da exatidão e precisão do novo procedimento diagnóstico em relação às técnicas padrão. 2. Desfechos secundários. (1) Custo-efetividade total e (2) tempo para obtenção do diagnóstico ("sample-to-answer") do novo procedimento em relação às técnicas padrão.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar uma plataforma tecnológica completa, composta por um protocolo de extração de DNA, um equipamento de qPCR portátil e um teste molecular tipo qPCR, otimizados para detectar DNA do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* em amostras de pacientes com suspeita de tuberculose, diretamente no ponto de atendimento.

Objetivos específicos:

1. Avaliar o desempenho, diretamente no ponto de atendimento, de um protocolo completo baseado em PCR Tempo Real ("amostra até resultado") para detecção do DNA do bacilo causador da tuberculose em amostras de escarro ou lavado broncoalveolar, usando equipamento portátil Q3-Plus. O protocolo de extração de DNA seguido de detecção por equipamento qPCR portátil será avaliado quanto à sua sensibilidade, especificidade e usabilidade. Os resultados permitirão avaliar a aplicabilidade e efetividade da solução tecnológica completa em situação real de uso.
2. Comparar o desempenho da plataforma tecnológica completa com o desempenho de métodos tradicionais, tais como cultura e o teste comercial GeneXpert MTB/Rif. Serão comparados custo, tempo para obtenção do resultado diagnóstico, sensibilidade, especificidade e usabilidade. Os resultados permitirão validar o uso do equipamento portátil para detecção do DNA de *Mycobacterium tuberculosis* diretamente no ponto de atendimento.
3. Avaliar um alvo para a identificação de resistência a rifampicina (*rpoB*) e isoniazida (*inhA* e *katG*) aliado ao diagnóstico da TB, e comparar com o método comercial (GeneXpert MTB/Rif) e com o sequenciamento destes genes.
4. Construir um banco de amostras para uso futuro em novas versões do teste portátil, como por exemplo a inclusão da busca por marcadores de resistência. Neste projeto, o foco é avaliar a solução tecnológica completa como um procedimento capaz de triar pacientes com uma

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 - 7º andar, Campus Maré (antiga Expansão)

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-361

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9011

Fax: (21)2561-1547

E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 6.624.924

classificação de positividade para o marcador genômico de *M. tuberculosis*. Num futuro próximo, pretendemos avaliar uma reação para detecção de resistência aos antibióticos mais comuns usados em tuberculose, e um banco de amostras já curado e avaliado pelos principais métodos de diagnóstico é uma excelente ferramenta de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Existe a necessidade de fornecer uma amostra de escarro, por isso o risco é mínimo, podendo gerar apenas um desconforto ao escarrar, e na ocorrência deste ou qualquer outro desconforto, os pesquisadores se comprometem com você a fazer uma escuta qualificada e buscar auxílio médico, caso necessário. Não haverá realização de procedimento invasivo exclusivamente para o estudo. A obtenção do LBA se dará apenas se o participante for submetido a endoscopia respiratória (broncoscopia) para fim diagnóstico e já houver programação para coleta do material. A broncoscopia é uma técnica segura e amplamente utilizada, mas existem possíveis riscos e complicações tal como acontece com qualquer outro exame em que sejam usados aparelhos ou medicamentos. A incidência destes riscos varia de paciente para paciente. Entre os riscos mais comuns incluem-se sensibilidade do nariz e garganta, hemorragia nasal e tosse com sangue, que normalmente se resolvem sem intervenção. Também podem ocorrer, embora muito raramente, dificuldade respiratória (brôncoespasmo), arritmias e paragem cardio-respiratória. Durante o procedimento os médicos pesquisadores acompanharam o procedimento e irão auxiliar o médico especialista, em caso de complicação. Os médicos pesquisadores darão suporte ao participante caso tenha alguma intercorrência relacionada ou não a endoscopia respiratória até que haja resolução da intercorrência. A pesquisa não apresenta potencial de causar danos maiores ao participante do que os existentes na vida cotidiana, em consonância com o caráter processual e dialogal dessa pesquisa. Contudo riscos relacionados as pesquisas com estudos com aplicação de questionário ou revisão de prontuário podem ser invasão de privacidade; discriminação a partir do conteúdo revelado; divulgação de dados confidenciais (registrados no TCLE e no formulário Instrumento de Coleta de Dados). A equipe de pesquisa tomará todos os cuidados para mitigar todos os riscos.

Benefícios:

Os participantes não terão benefício direto por participar desta pesquisa. Entretanto o conhecimento adquirido a partir dessa pesquisa poderá beneficiar com informações e orientações

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 - 7º andar, Campus Maré (antiga Expansão)

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-361

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9011

Fax: (21)2561-1547

E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 6.624.924

futuras a execução de uma técnica de preparação de amostra rápida, simples, eficiente, mais barata, e idealmente livre de equipamentos que diminuiria significativamente o custo dos testes moleculares e mitigaria o desafio de acesso a países de baixa renda per capita para o diagnóstico de TB.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata da terceira avaliação da quarta emenda de um Projeto bem fundamentado, sem necessidade de ser encaminhado para a CONEP. O projeto trata da avaliação de uma inovação tecnológica apresentado ao edital INOVA Fiocruz sendo aprovado para financiamento. Os autores têm experiência no desenvolvimento de um protótipo de extração rápida de DNA seguida de qPCR num equipamento portátil (Q3-Plus) em outros agentes infecciosos. A emenda propõe a inclusão de outros dois centros coparticipantes. A pesquisa está plenamente justificada e é relevante no campo da saúde pública. Nesta versão revisada, a emenda propõe: 1) A inclusão de dois novos centros coparticipantes Secretaria Municipal de Saúde de Alvorada (PR)", e "Penitenciária Estadual de Venâncio Aires (PEVA)" para inclusão de participantes de estudo O tamanho da amostra é de 500 participantes. Além da inclusão de novos centros coparticipantes não há nenhuma modificação aos objetivos do protocolo.

Data prevista de início: Recrutamento já iniciado em 01/06/2022

Data prevista de término: 30/06/2024

Orçamento: R\$262.000,00

Instituições participantes e/ou coparticipantes: Instituto Carlos Chagas (ICC/Fiocruz PR) (Instituição Coordenadora), Centro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CDCT/CEVS/RS), Hospital Sanatório Partenon (HSP), em Porto Alegre (RS); Hospital Universitário da Universidade Luterana Brasileira (HUULBRA) e a Secretaria de Saúde do Município de Guaraquecaba (PR). Novos centros coparticipantes: Secretaria Municipal de Saúde de Alvorada (PR) e Penitenciária Estadual de Venâncio Aires (PEVA). Todas essas instituições foram incluídas na Plataforma Brasil.

Sobre os TCLE o pesquisador solicita dispensa das amostras que são enviadas diretamente aos laboratórios das instituições coparticipantes: Unidades de Saúde do Município de Canoas e do Sistema Municipal de Alvorada (RS). Para amostras biológicas (escarro e/ou lavado broncoalveolar) obtidas dos participantes da pesquisa convidados presencialmente no HU-ULBRA, na SMS Guaraquecaba (RS), e na Penitenciária Estadual Venâncio Aires (PEVA RS) haverá obtenção de TCLE.

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 - 7º andar, Campus Maré (antiga Expansão)

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-361

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9011

Fax: (21)2561-1547

E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 6.624.924

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Carta_resposta_pendencias_.pdf: documento de uma página assinado digitalmente pelo pesquisador e datado em 16/01/2024
- Novo Formulário PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2231243_E4 postado em 16/01/2024

Recomendações:

Apresentar os relatórios parciais da pesquisa em desenvolvimento que foi iniciada em 2022.

Ressalta-se a importância do envio dos relatórios parciais e final, sendo uma das responsabilidades assumidas pelo pesquisador ao submeter o seu projeto para apreciação (Resolução CNS 466/2012, XI.2.d e Resolução CNS 510/2016, Art. 28, V).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Segue análise da pendência apontada no último parecer. Não foram observados óbices éticos.

Pendência 1: Todos os documentos do protocolo de pesquisa devem conter as mesmas informações. O “Formulário PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2231243_E4” assim como o projeto de pesquisa contêm informações diferentes. Por exemplo, no Formulário PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2231243_E4 informa em alguns lugares que o n amostral será de 300 participantes (pág. 4); na página 5 informa que serão 900 participantes e depois, na mesma página informa que serão 500 em total. É preciso que o n amostral seja coerente em todas as partes desse formulário. Ajustar. Análise: O n amostral foi corrigido em várias parte do formulário PB de informações básicas do projeto, porém no Desenho é descrito que: “Pacientes recebidos com quadros clínicos de suspeita e/ou confirmado para infecção por Mycobacterium tuberculosis, serão convidados a participar do presente estudo. Pretende-se avaliar um total de 900 pacientes.

Resposta para pendência 1: O n amostral foi corrigido na seção Desenho do formulário PB. Os outros campos do formulário PB foram revisados para evitar quaisquer outras discrepâncias. Há algum documento anexado para a pendência 1? () sim. (x) não.

Análise: o tanho amostral final foi corrigido e todos os documentos revisados.

PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 - 7º andar, Campus Maré (antiga Expansão)
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-361
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-1547 **E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 6.624.924

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (CEP FIOCRUZ/IOC) em sua 350a Reunião Ordinária, realizada em 23.01.2024, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto em 26/01/2024.

O pesquisador deve garantir ao participante da pesquisa a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve lhe entregar uma versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, assinada e datada pelo participante e pelo membro da equipe responsável.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), junto com seu posicionamento.

Este CEP ressalta a importância do envio dos relatórios parciais e final, sendo uma das responsabilidades assumidas pelo pesquisador ao submeter o seu projeto para apreciação (Resolução CNS 466/2012, XI.2.d e Resolução CNS 510/2016, Art. 28, V).

Os Relatórios Parciais deverão ser encaminhados semestralmente.

O Relatório de Conclusão (Final) deverá ser enviado em até 60 dias após o término do projeto. Ambos os tipos de relatórios deverão ser apresentados via Plataforma Brasil, na funcionalidade "Notificação".

A observância dos prazos de envio dos relatórios parciais ou finais é estritamente de responsabilidade do pesquisador.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2231243_E4.pdf	16/01/2024 15:07:49		Aceito
Outros	Carta_Resposta_pendencias_V4R2_16jan2024assinado.pdf	16/01/2024 15:06:27	Alexandre Dias Tavares Costa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PCL_01_20_Protocolo_v4R1_25set2023 Limpa.docx	30/11/2023 12:15:23	Alexandre Dias Tavares Costa	Aceito

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 - 7º andar, Campus Maré (antiga Expansão)

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-361

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9011

Fax: (21)2561-1547

E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -
FIOCRUZ/IOC



Continuação do Parecer: 6.624.924

Investigador	PCL_01_20_Protocolo_v4R1_25set2023 Limpa.docx	30/11/2023 12:15:23	Alexandre Dias Tavares Costa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PCL_01_20_Protocolo_v4R1_25set2023 _Alteracoes_Destacadas.docx	30/11/2023 12:15:11	Alexandre Dias Tavares Costa	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_jan22.pdf	26/01/2022 14:04:47	Alexandre Dias Tavares Costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 26 de Janeiro de 2024

Assinado por:
Celeste da Silva Freitas de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 - 7º andar, Campus Maré (antiga Expansão)
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-361
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 **Fax:** (21)2561-1547 **E-mail:** cepfiocruz@ioc.fiocruz.br