

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da oxandrolona em desfechos clínicos e na massa muscular em pacientes com choque séptico: ensaio clínico randomizado

Pesquisador: RAQUEL SIMOES BALLARIN

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 68071023.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.273.561

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

INTRODUÇÃO BREVE

O choque séptico ainda é a principal causa de morte nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). As alterações hemodinâmicas, metabólicas, endócrinas e imunológicas que decorrem desse processo desencadeiam uma resposta hipermetabólica no organismo, na tentativa de garantir que as funções vitais sejam preservadas. Sabe-se que a magnitude e a duração dessa resposta pode ser um fator contribuinte para desfechos adversos como aumento na incidência de infecções, falência de múltiplos órgãos, perda da funcionalidade, atraso na reabilitação e morte. Algumas drogas com ação anticatabólica e anabólica se mostraram benéficas diminuindo tempo de internação, necessidade de droga vasoativa e mortalidade no contexto do paciente crítico.

HIPÓTESE

A hipótese principal do estudo é que os efeitos anabólicos da oxandrolona atenuarão a resposta hipermetabólica do paciente com choque séptico, reduzindo mortalidade, o catabolismo muscular e a perda de massa magra. Com isso, novos protocolos e alvos terapêuticos podem ser elaborados.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

visando a melhora da sobrevida e funcionalidade de pacientes após choque séptico.

METODOLOGIA

Trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado, onde serão incluídos os indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que internarem com diagnóstico de choque séptico no Serviço de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de setembro de 2023 a junho de 2025, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Serão excluídos os pacientes com as seguintes características: gestantes, dose de noradrenalina $> 2,0\text{g/Kg/min}$, pacientes com trato gastrointestinal não funcionando, diagnóstico de morte encefálica, pacientes com história de uso prévio de anabolizantes, associação de outros tipos de choque (cardiogênico, hemorrágico ou hipovolêmico), portadores de neoplasia de mama ou próstata e aqueles que se recusarem a participar de forma espontânea da pesquisa.

O projeto em questão será iniciado somente após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa de seres humanos da nossa instituição e registro na plataforma REBEC. O TCLE será obtido de cada paciente participante ou do responsável, no caso de o paciente não apresentar nível de consciência adequado para tal. Para o cálculo do tamanho amostral utilizamos a variação da massa magra corporal de pacientes queimados suplementados com oxandrolona ($1.8 \pm 0.0\text{ kg}$ controle vs $1.9 \pm 0.1\text{ kg}$ oxandrolona) com poder de 90%, erro tipo 1 de 5% temos um tamanho mínimo de 23 pacientes por grupo. No entanto, considerando perda de 60% devido à alta mortalidade do choque séptico nosso tamanho amostral mínimo será de 40 pacientes por grupo 10.

A sepse será definida pela presença de disfunção orgânica (SOFA 2) e presença de infecção provável ou documentada. O choque séptico será definido pela presença de sepse, associado à concentração de lactato $> 2\text{ mmol/L}$, hipotensão que não melhora após reposição volêmica e necessidade de utilização de droga vasopressora para manter a pressão arterial média 65 mmHg .

Intervenção

Após assinatura do TCLE, os pacientes serão avaliados quanto à elegibilidade para o estudo. Após serão divididos em dois grupos por meio de randomização em blocos de 6 pacientes. A randomização será realizada por pesquisador que não participará diretamente do estudo. O grupo intervenção irá receber, após 5 dias do início do choque séptico, oxandrolona 10mg no intervalo de 12/12 horas via oral ou sonda nasointestinal até término da internação em UTI. O grupo placebo irá receber comprimido placebo para garantir o cegamento do estudo. As medicações e o placebo serão administradas pela equipe de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

enfermagem do Serviço de Terapia Intensiva. Os pacientes serão submetidos a fisioterapia motora padrão da UTI.

Coleta do material biológico

Cerca de 10 mL de sangue serão coletados de cada paciente em até 24 horas de sua inclusão no estudo e no término de sua internação em UTI. As amostras serão transferidas para tubos sem anticoagulante para obtenção do soro. Este será obtido por centrifugação em temperatura ambiente a 3000 x g durante 15 minutos. Após esse procedimento, as amostras serão identificadas e acondicionadas em tubos de polipropileno, sendo a seguir armazenados a -80°C. Dosagem dos biomarcadores CAF e Irisina O CAF será dosado no soro pela técnica de ELISA seguindo as instruções do fabricante do kit. (Human Agrin SimpleStep Elisa kit - ab21645), produzidos pela Abcam®. A Irisina também será dosada por ELISA com o kit da R&D (Elisa kit DY9420-05).

Análise da massa muscular

Os exames de bioimpedância elétrica e ultrassom muscular serão realizados, com finalidade de pesquisa, nos pacientes no período da internação antes do início do uso de oxandrolona e no término da internação em UTI.

Bioimpedância elétrica

A bioimpedância elétrica (BIA) mede a resistência elétrica (R) e a reatância (Xc) pela passagem de corrente elétrica de baixa voltagem e alta frequência pelos tecidos. A impedância (Z) é expressa em ohms e mede a oposição (resistência) à passagem da corrente elétrica, e esta inversamente relaciona-se. Os dados serão apresentados em média e desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75% ou porcentagem.

Para comparação entre dois grupos quando as variáveis apresentarem distribuição normal utilizaremos o teste t de Student. Quando as variáveis apresentarem distribuição não normal utilizaremos o teste de Mann-Whitney. Para a comparação entre variáveis categóricas utilizaremos o teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para variação da composição muscular avaliada pela BIA e pelo US e para variação dos biomarcadores calcularemos o delta, que será o valor final subtraído do valor inicial. Construiremos dois modelos de regressão de Cox ajustados pelas variáveis que apresentarem diferença estatisticamente significativa na análise univariada e pelas variáveis relevantes de acordo

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que internarem com diagnóstico de choque

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.273.561

septico no Serviço de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de fevereiro de 2023 a agosto de 2025, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes com as seguintes características: gestantes, dose de noradrenalina $> 2,0\text{g/Kg/min}$, pacientes com trato gastrointestinal não funcionando, diagnóstico de morte encefálica, pacientes com história de uso prévio de anabolizantes, associação de outros tipos de choque (cardiogênico, hemorrágico ou hipovolêmico), portadores de neoplasia de mama ou próstata e aqueles que se recusarem a participar de forma espontânea da pesquisa.

TAMANHO AMOSTRAL: 80

Haverá retenção de amostra, apresentado o regulamento de Biorrepositório: sim. As amostras colhidas para fim de mensuração e análise permanecerão estocadas e armazenadas no laboratório exclusivamente para fins de pesquisa clínica, por um período de 05 anos e somente serão utilizadas mediante autorização dos pacientes incluídos no estudo e preenchimento de novo TCLE. Após esse período as amostras serão descartadas.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a massa muscular pelo ultrassom através das medidas de espessura muscular obtidas pela ultrassonografia e bioimpedância através da avaliação da massa muscular esquelética (MME) e índice de massa livre de gordura (IMLG), em pacientes com choque séptico que receberam oxandrolona.

Objetivo Secundário:

Avaliar a mortalidade, tempo de internação e a variação da irisin e do CAF séricos em pacientes com choque séptico que receberam oxandrolona.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco associado ao uso de oxandrolona é lesão hepática, porém em diversos estudos clínicos utilizando a medicação não houve aumento expressivo de marcadores de lesão hepática. Por conta disso, serão realizadas dosagens de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) na admissão e a cada 05 dias após a intervenção. Será considerada a suspensão da

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.273.561

medicacao caso haja aumento de AST ou ALT maior que cinco vezes o limite superior da normalidade.

Benefícios:

Efeitos anabolicos da oxandrolona atenuarao a resposta hipermetabolica do paciente com choque septico, reduzindo mortalidade, o catabolismo muscular e a perda de massa magra

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa prospectivo intervencionista, caracterizado como ensaio clinico, duplo-cego, randomizado e controlado (oxandrolona versus placebo), com previsão de inclusão de 40 pacientes com diagnostico de choque septico para cada braço, e programação de início após a aprovação no CEP e registro na plataforma REBEC. Será realizado no Servico de Terapia Intensiva do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, com finalidade de doutorado, sob orientação do prof Marcos Minicucci. O custo será de R\$ 1.000,00, com financiamento próprio.

Pendências anteriores:

1. Solicita-se a inclusão do modelo de TLCE para maiores de 18 anos (paciente) com adequação da inclusão sobre informações sobre o direito de procurar indenização. A pesquisadora informa em carta resposta que as duas versões do TCLE (paciente e responsável legal) foram incluídas. No entanto, só foi observado somente a inclusão do TCLE para o responsável legal (ModeloTCLEresponsavel_junho2023.pdf).

Resposta: Foi incluído o modelo de TCLE para pacientes conforme o item

(ModeloTCLEpaciente_junho2023.pdf)

Análise: Pendência atendida

2. Harmonizar a data de inclusão dos pacientes descrito em CRITÉRIOS DE INCLUSAO onde se lê: no periodo de fevereiro de 2023 a agosto de 2025, com o cronograma apresentado no mesmo arquivo.

Resposta: O dados do cronograma foram harmonizados conforme solicitado.

Análise: Pendência atendida

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.273.561

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2083045.pdf	29/08/2023 13:12:13		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDoutoradoRaquel_agosto2023.pdf	29/08/2023 13:10:25	RAQUEL SIMOES BALLARIN	Aceito
Outros	CartarespostaCEP_agosto2023.pdf	29/08/2023 13:09:35	RAQUEL SIMOES BALLARIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ModeloTCLEpaciente_junho2023.pdf	29/08/2023 13:09:01	RAQUEL SIMOES BALLARIN	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio.pdf	27/06/2023 09:12:23	RAQUEL SIMOES BALLARIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ModeloTCLEresponsavel_junho2023.pdf	27/06/2023 09:10:48	RAQUEL SIMOES BALLARIN	Aceito
Outros	AnuenciaHcSipe.pdf	06/03/2023 08:40:20	RAQUEL SIMOES BALLARIN	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.273.561

Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	02/03/2023 08:27:56	RAQUEL SIMOES BALLARIN	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostofinal.pdf	16/02/2023 11:55:36	RAQUEL SIMOES BALLARIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 31 de Agosto de 2023

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br