

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FRAÇÃO VASCULAR ESTROMAL NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS GRAVES POR SARS-CoV-2 (COVID19)

Pesquisador: Lydia Masako Ferreira

Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 3

CAAE: 35517120.7.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.371.362

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1556465.pdf, de 28/10/2020).

RESUMO

A inflamação do SARS CoV 2 é associada a liberação de citocinas que se espalham por todo o corpo. Os pulmões e outros órgãos são acometidos e são danificados por uma inflamação progressiva. As células vasculares estromais são ricas em células-tronco e podem ter um papel terapêutico significativo no tratamento da infecção viral diretamente e por meio da redução da resposta imune, desempenhando um papel imunomodulador. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia de células da FVE no tratamento de pacientes confirmados ou suspeitos com Covid19, com função respiratória comprometida, em hospitalização, em estado grave e/ou, sem resposta a protocolos de tratamento farmacológico. MÉTODO: Trinta e seis pacientes com infecção por SARS2-CoV-2 (COVID19) com síndrome respiratória aguda grave, divididos em dois grupos: 1. Grupo Fração vascular estromal (FVE) (18 pacientes): Os pacientes elegíveis serão submetidos à exérese de gordura (lipoaspiração) sob anestesia local e administração das células da FVE, via endovenosa. 2. Grupo Controle (18 pacientes): mesmas condições clínicas dos pacientes sem procedimento cirúrgico e sem administração da FVE. A obtenção da FVE seguirá o Protocolo de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

Processamento do Tecido Adiposo para Obtenção da FVE, sendo que o tecido adiposo obtido será transportado para laboratório GMPc e processado de forma estéril em cabine de fluxo laminar e submetido a digestão enzimática utilizando collagenase tipo I. A fração vascular estromal será ressuspensa em SF0,9% e mantida em gelo para ser transferido para uso clínico. A suspensão de células da FVE, será administrada por via endovenosa nos pacientes, de acordo com protocolo de Gentile e

Sterodimas. O seguimento dos pacientes incluirá avaliação clínica diária composta de: avaliação do padrão respiratório; aferição de temperatura axilar; frequência cardíaca, frequência respiratória e oximetria de pulso; ausculta pulmonar, avaliação de sinais de cianose e hipóxia, parâmetros de ventilação mecânica (PEEP, FiO2, relação PaO2/FiO2). Exames laboratoriais e de imagem: gasometria arterial (avaliar presença de hipercardia ou

acidose), glicemia, ureia, bilirrubina total e frações, D-dímero, ferritina, transaminases (TGO e TGP), creatinina, CK, hemograma completo, coagulograma (TAP e TTPa), marcadores inflamatórios (procalcitonina sérica e/ou proteína C-reativa, dependendo da disponibilidade), troponina sérica, lactato desidrogenase e RX de tórax. Teste rápido para a influenza; RT-PCR – SARS-CoV-2 na admissão e repetição do RT-PCR – SARSCoV-2 com 4-7 dias e 10-14 dias. TC de tórax: antes da administração de FVE e 4-7 dias após a injeção EV das células.

HIPÓTESE

A hipótese do estudo (meta) é que as células da FVE do tecido adiposo, administradas via endovenosa a pacientes elegíveis, melhorarão de forma rápida e eficiente, a resposta clínica de pacientes positivos para COVID 19 com pneumonia grave ou SDRA, reduzindo ou evitando a liberação das citocinas.

METODOLOGIA PROPOSTA

Casística – Trinta e seis pacientes COVID19 confirmados ou suspeitos serão selecionados. Grupos de estudo: 1. Grupo FVE (18 pacientes): Os pacientes elegíveis serão submetidos à exérese de gordura (lipoaspiração) sob anestesia local e administração das células da FVE, via endovenosa. 2. Grupo Controle (18 pacientes): mesmas condições clínicas dos pacientes sem procedimento cirúrgico e sem administração da FVE. A randomização será realizada através do site randomization.com para cada local de realização do estudo de forma estratificada. A razão de alocação será de 1:1 e restritiva por blocos. O sigilo de alocação será mantido através do uso de envelopes opacos, selados, numerados em série,

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

revelados no momento de inclusão do paciente. Procedimento operatório: os pacientes serão submetidos à obtenção da gordura por meio da lipoaspiração sob anestesia local com infiltração prévia de solução de 250 ml de soro fisiológico contendo 20 ml de lidocaína a 2% e 0,5 ml de 1 ampola de adrenalina (1:500 mil). O procedimento será realizado por cirurgião plástico membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica e com treinamento adequado para a realização de lipoaspirações. A lipoaspiração será realizada após 10 minutos da infiltração com cânula de 3 mm acoplada a seringa de 60 mL, total de 120ml. Toda gordura retirada será pesada em balança de precisão (Shimadzu, AYU 224) e seus dados tabulados. Processamento e Extração das células da FVE – O tecido adiposo obtido será transportado para laboratório GMPc e processado de forma estéril em cabine de fluxo laminar (ClassIIA B3, Form Scientific). O lipoaspirado, será transferido a tubo cônico (Corning®) estéril de 15ml. Após aferição de peso e volume da gordura obtida, será realizada lavagem com solução de PBS pré-aquecida a 37°C de na proporção de 2:1. Para

a digestão enzimática será utilizada collagenase tipo I, e será colocado em incubadora/agitadora (Tecnal, TE -420) a 37°C por 30min. O material digerido será centrifugado a 1300rpm (Centrífuga Excelsa II – Fanem - 206BL) por 5 minutos. A solução será ressuspensa e agitada levemente na agitadora (Vortex-Genie 2 – Scientific Industries) e repetida a centrifugação. Será realizada a aspiração do sobrenadante e será coletada a FVE representada pelo precipitado celular. O número de células de FEV células/ml será determinado por contador automático (Contess – Thermo Scientific, FL, EUA), após técnica de exclusão por Azul de Tripan (10l suspensão celular com 10l azul de tripan) e será transferido para o contador automático. O precipitado será então resuspenso em 200 ml de SF0,9% para administração endovenosa. Acompanhamento: Avaliação clínica: exame físico diário incluindo avaliação do padrão respiratório; aferição de temperatura axilar; frequência cardíaca, frequência respiratória e oximetria de pulso; ausculta pulmonar: presença de estertores inspiratórios, estertores e/ou respiração brônquica em pacientes com pneumonia ou dificuldade respiratória; e avaliação de sinais de cianose e hipóxia. Para pacientes intubados: parâmetros de ventilação mecânica (PEEP, FiO2, relação

PaO2/FiO2). Exames laboratoriais e de imagem: gasometria arterial (presença de hipercarbica ou acidose), glicemia, ureia, bilirrubina total e frações, D-dímero, ferritina, transaminases (TGO e TGP), creatinina, CK, hemograma completo, coagulograma (TAP e TTPa), marcadores inflamatórios (procalcitonina sérica e/ou proteína C-reativa, dependendo da disponibilidade), troponina sérica, lactato desidrogenase e RX de tórax. Teste rápido

para a influenza; RT-PCR – SARS-CoV-2 na admissão e repetição do RT-PCR – SARS-CoV-2 com

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

4-7 dias e 10-14 dias. TC de tórax antes da administração de FVE e 4-7 dias após a injeção das células.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) comprovada por RT-PCR; - Idade entre 18 e 90 anos;
- Necessidade de ventilação mecânica;
- Apresentação da forma crítica da COVID-19 definida pelo Clinical management of COVID-19: interim guidance da Organização Mundial de Saúde, seguindo os critérios de Berlim para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SARA): 1) Tempo: Dentro de uma semana de um evento clínico conhecido, ou novo evento, ou piora dos sintomas respiratórios 2) Radiografia de tórax: Opacidades bilaterais – não completamente explicadas por derrames pleurais, colapso lobar ou pulmonar ou nódulos 3) Origem do edema: Insuficiência respiratória não totalmente explicada por falência cardíaca ou sobrecarga de volume 4) Oxigenação: Leve 200 mm Hg < PaO₂ /FiO₂ 300 mmHg com PEEP ou CPAP 5 cm H₂O Moderada 100 mm Hg < PaO₂ /FiO₂ 200 mmHg com PEEP 5 cm H₂O Grave PaO₂ /FiO₂ 100 mmHg com PEEP 5 cm H₂O (FIORETTO & CARVALHO et al., 2013);
- Preenchimento de consentimento informado.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Alta esperada da UTI dentro de 48 horas após o segundo dia na UTI;
- Gravidez ou lactação;- Participação em outro estudo, pacientes com infecções virais por outros agentes etiológicos que não são SARS-CoV-2;
- Outras doenças de acometimento do trato respiratório com testagem negativa para COVID-19,
- IMC < 20 kg/m²- Presença de neoplasia maligna ativa (exceto câncer de pele não melanoma);
- Tromboembolismo venoso recebendo anticoagulação atualmente ou nos últimos 3 meses;
- Paciente recebendo suporte de vida extracorpóreo (ECMO);
- Pacientes com doença hepática crônica grave (Child-Pugh > 12);
- Pacientes em cuidados paliativos;
- Pacientes que não assinaram TCLE ou que não compreenderam o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia de células da FVE no tratamento de pacientes

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

confirmados ou suspeitos com Covid19, com função respiratória comprometida, em hospitalização, em estado grave e/ou, sem resposta a protocolos de tratamento farmacológico.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

o objetivo secundário deste estudo é avaliar a segurança e eficácia da administração de células da FVE no tratamento de pacientes com função respiratória comprometida em estado grave.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os pacientes serão monitorizados por seis horas após a injeção de FVE para detecção de possíveis efeitos adversos. Os riscos nas primeiras 6 horas da infusão endovenosa de células-tronco mesenquimais são a adição de um terceiro vasopressor ou um aumento da dose de vasopressores maior ou igual a: norepinefrina: 10 g por minuto, fenilefrina: 100 g por minuto, dopamina: 10 g /kg por min, epinefrina: 0,1 g /kg por minuto; a hipoxemia que possa vir a levar a um aumento na fração de oxigênio inspirado 0,2 e um aumento do nível de pressão positiva expiratória final das vias aéreas de 5 cmH₂O para manter saturações transcutâneas de oxigênio na faixa de 88 a 95%; uma nova arritmia cardíaca que possa requerer cardioversão; nova taquicardia ventricular, fibrilação ventricular ou assistolia; um cenário clínico consistente com incompatibilidade transfusional ou com infecção relacionada à transfusão; parada cardíaca ou morte dentro de 24 horas após a infusão de células-tronco mesenquimais. Outro evento que pode acontecer é a trombose vascular, pois as células tronco estimulam a produção endotelial de fatores pró-coagulantes, podendo ocorrer embolia pulmonar. Outro evento que pode acontecer é a trombose vascular, pois as células -tronco estimulam a produção endotelial de fatores pró-coagulantes, podendo ocorrer embolia pulmonar (MOLL et al., 2012; MOLL et al., 2015). Eventos trombóticos podem acometer outros órgãos, como cérebro (acidente cerebrovascular isquêmico) e coração (infarto agudo do miocárdio) (TOYSERKANI et al., 2017). O procedimento de lipoaspiração também configura um risco para eventos tromboembólicos, bem como para perfuração de órgãos, seroma, hematoma, irregularidades e infecções (SOUZA et al., 2018).

BENEFÍCIOS

As células vasculares estromais são ricas em células-tronco e podem ter um papel terapêutico significativo no tratamento da infecção viral diretamente e por meio da redução da resposta inflamatória, desempenhando um papel imunomodulador.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ensaio clínico, prospectivo, transversal, comparativo, randomizado, para avaliar a eficácia da infusão de células da fração vascular estromal (FVE) no tratamento de pacientes com Covid-19, com função respiratória comprometida, em hospitalização, em estado grave e/ou, sem resposta a protocolos de tratamento farmacológico.

Está previsto incluir 36 pacientes adultos, com infecção por SARS2-CoV-2 e SRAG, admitidos nas UTIs do Hospital São Paulo/SPDM (Hospital Universitário da Escola Paulista de Medicina/ UNIFESP) e/ou nos Hospitais Afiliados da SPDM (Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina), divididos em dois grupos:

- Grupo experimental (18 pacientes): Os pacientes elegíveis serão submetidos a lipoaspiração de tecido adiposo (abdome) sob anestesia local. Serão coletados 120 ml de lipoaspirado e processados para obtenção da FVE. A suspensão de células FVE (diluída SF 0,9%) será administrada por via endovenosa;
- Grupo controle (18 pacientes): pacientes com as mesmas condições clínicas, sem procedimento cirúrgico e sem administração de células FVE.

Os participantes terão exame físico diário composto de avaliação do padrão respiratório (tosse e/ou dispneia), aferição de temperatura axilar, frequência cardíaca, frequência respiratória e oximetria de pulso, auscultação pulmonar e avaliação de sinais de cianose e hipóxia. Para pacientes intubados serão avaliados também os parâmetros de ventilação mecânica (PEEP, FiO₂, relação PaO₂/FiO₂). Os exames laboratoriais e de imagem previstos incluem: gasometria arterial, glicemia, ureia, bilirrubina total e frações, D-dímero, ferritina, transaminases, creatinina, CK, hemograma completo, coagulograma (TAP e TTPa), marcadores inflamatórios (procalcitonina sérica e/ou proteína C-reativa, dependendo da disponibilidade), troponina sérica, lactato desidrogenase e RX de tórax, teste rápido para a influenza; RT-PCR para SARS-CoV-2 (admissão, 4-7 dias e 10-14 dias), TC de tórax (antes e 4-7 dias após a infusão de células FVE).

Previsão de início do estudo em 17/08/2020 e encerramento em 30/11/2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de respostas ao Parecer nº 4.305.825, emitido pela Conep em 29/09/2020:

1. Quanto ao Projeto Detalhado, documento intitulado "Projeto_detalhado.docx":

1.1. Considerando a natureza experimental do estudo proposto, solicita-se apresentar:

1.1.1. Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança, com a descrição de sua composição e o plano de atividades. Cabe lembrar que, para manter o caráter de independência deste Comitê, seus membros não devem estar vinculados às instituições participantes (Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança / Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008);

RESPOSTA: A importância e o valor da atuação do Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança são reconhecidos pelos integrantes da equipe de pesquisa deste estudo. Foi realizado contato com o Comitê de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital São Paulo (Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo- Unifesp) e com o Comitê de Ética e Pesquisa da Unifesp visando solicitar auxílio institucional para atender a exigência de apresentar o Comitê Independente. No entanto, ambos órgãos disseram desconhecer esse procedimento e indicaram como solução entrar em contato com a CONEP (Anexo). Tentamos diversas vezes ligar para o número disponibilizado no site da CONEP (61) 3315-5877, porém recebíamos o recado que estavam trabalhando em home office e que devíamos enviar email para conep@saude.gov.br para sanar qualquer dúvida. O último e-mail enviado para o e-mail da CONEP foi dia 03/09/2020 e até a presente data sem nenhuma resposta. (Anexo 1). Fomos buscar informações com outros pesquisadores e coordenadores de Programas de Pós-graduação da nossa e de outras instituições de ensino que demonstraram semelhante desconhecimento sobre o Comitê. Estamos à disposição para atendermos à solicitação do CONEP sob orientação de como devemos prosseguir.

ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. Para o delineamento do Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança (composição e plano de atividades) recomenda-se seguir as Diretrizes Operacionais para o Estabelecimento e o Funcionamento de Comitês de Monitoramento de Dados e de Segurança / Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

RESPOSTA: Foi constituído o Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança, com a descrição de sua composição e o plano de atividades. Documento em anexo (Doc Comitê Independente).
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.1.2. Plano de acompanhamento e análise de eventos adversos;

RESPOSTA: Os pacientes serão monitorizados por seis horas contínuas após a injeção de FVE por profissional médico com registro no Conselho Regional de Medicina para detecção de possíveis efeitos adversos e tratamento precoce de intercorrências. Além deste período de observação, após a realização da coleta de gordura (lipoaspiração) e injeção endovenosa de FVE, a avaliação diária dos pacientes incluirá a análise do desenvolvimento de efeitos adversos possivelmente relacionados aos procedimentos realizados. O desenvolvimento de efeitos adversos será avaliado diariamente seguindo a graduação definida pelo U.S. Department Of Health And Human Services no Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, que se encontra detalhado em tabelas na sessão Método do documento intitulado "Projeto detalhado". Além da avaliação e graduação de possíveis eventos adversos, a avaliação diária dos pacientes incluirá: 1) Avaliação clínica diária composta de: - Ausculta pulmonar (presença de estertores inspiratórios) - Dados vitais: aferição de temperatura axilar; frequência cardíaca, frequência respiratória e oximetria de pulso - Uso de drogas vasoativas - Parâmetros de ventilação mecânica (PEEP, FiO₂, relação PaO₂/FiO₂) 2) Exames laboratoriais e de imagem diários: gasometria arterial (avaliar presença de hipercarbia ou acidose), glicemia, ureia, bilirrubina total e frações, D-dímero, ferritina, transaminases (TGO e TGP), creatinina, CK, hemograma completo, coagulograma (TAP e TTPa), marcadores inflamatórios (proteína Creativa), troponina sérica, lactato desidrogenase e RX de tórax. Eventos adversos serão notificados à CONEP em um prazo máximo de 24 horas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.1.3. Compromisso expresso de informar à CONEP, através de NOTIFICAÇÃO e no prazo de até 24hs, todos os eventos adversos graves e suspeitos de terem sido causados pelo tratamento experimental proposto, incluindo óbitos. Tal notificação deverá se dar sem prejuízo às demais notificações às autoridades de saúde e vigilância sanitária.

RESPOSTA: Os eventos adversos serão monitorados de forma clínica por meio de avaliações seriadas dos parâmetros acima referidos. No caso de ocorrência de eventos adversos informaremos à CONEP, através de notificação no prazo de até 24hs, todos os eventos adversos

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

graves e suspeitos de terem sido causados pelo tratamento experimental proposto. Tal notificação se dará sem prejuízo às demais notificações às autoridades de saúde e vigilância sanitária. Informação alterada no projeto detalhado na sessão “Método”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Quanto à equipe de pesquisa: Todos os membros da equipe envolvida, adequadamente informados sobre o protocolo, o(s) produto(s) da pesquisa e suas tarefas e funções, deverão ser inseridos no cadastro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil, a fim de garantir o cumprimento dos requisitos e diretrizes estipulados na Resolução CNS 466/12 e toda a regulamentação complementar relativa à ética em pesquisa envolvendo seres humanos. Assim sendo, solicita-se cadastrar todos os membros da equipe de pesquisa conforme informado no documento "Projeto_detalhado.docx".

RESPOSTA: A lista de pesquisadores e suas respectivas funções está descrita detalhadamente no documento “Projeto detalhado” e os membros foram cadastrados na Plataforma Brasil como solicitado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Os membros da equipe de pesquisa Reinaldo Salomão, Marcelo Melo Soares e Felipe Castro não constam no cadastro do documento “PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1556465.pdf” de 20/09/2020.

RESPOSTA: A lista de pesquisadores e suas respectivas funções está descrita detalhadamente no documento “Projeto detalhado” e os membros supracitados foram cadastrados na Plataforma Brasil como solicitado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.3. Na página 5 de 30 foi informado “Trata-se de uma pesquisa clínica, estudo primário [...] e a ser realizado em centro único no Hospital São Paulo / SPDM (hospital universitário EPM/Unifesp) e/ou HOSPITAIS AFILIADOS DA SPDM, integrados com o CENTRO DE BOAS PRÁTICAS DA COLSAN – ASSOCIAÇÃO BENEFICIENTE DE COLETA DE SANGUE” (destaque nosso):

1.3.1. Cabe lembrar que antes de iniciar o estudo em outros centros o pesquisador deverá cadastrá-los na Plataforma Brasil. Solicitam-se esclarecimentos e adequação.

RESPOSTA: O Centro principal onde será realizado o estudo será o Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo (Hospital São Paulo) mantido pela SPDM - Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina. O Centro de Boas Práticas da COLSAN – Associação

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

Beneficente de Coleta de Sangue é uma instituição vinculada a Escola Paulista de Medicina/Unifesp e ao Hospital São Paulo/SPDM e possui um laboratório para seres humanos no qual serão desenvolvidos os processos de processamento de lipoaspirado para obtenção de Fração Vascular Estromal. Os Centros descritos foram cadastrados na Plataforma Brasil como solicitado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.3.2. Solicitam-se esclarecimentos, e adequação no projeto detalhado, sobre a participação do Centro de Boas Práticas da COLSAN – Associação Beneficente de Coleta de Sangue nas atividades previstas no projeto de pesquisa, assim como seu cadastro como centro coparticipante/participante na Plataforma Brasil.

RESPOSTA: Centro de Boas Práticas da COLSAN – Associação Beneficente de Coleta de Sangue terá sua participação no estudo por meio da disponibilização de seu laboratório autorizado e capacitado para a manipulação de tecidos humanos (Conforme certificação da ANVISA – Anexo 2). Nesse Centro o tecido adiposo coletado dos pacientes será processado e será extraído a FVE, pelo mesmo técnico e mesmo médico conforme detalhado no projeto. Foi realizado o cadastramento desse Centro na Plataforma Brasil como Centro coparticipante.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.4. Na página 6 de 30 lê-se “Casuística – 35 pacientes COVID19 confirmados ou SUSPEITOS serão selecionados. [...] 2. Critérios de Inclusão: - Infecção por SARS-COV-2 (COVID-19) COMPROVADA POR RT-PCR” (destaque nosso). Solicitam-se esclarecimentos e adequação quanto às informações conflitantes apresentadas.

RESPOSTA: Foi realizado a alteração no projeto conforme lê-se: “Casuística – 36 pacientes COVID19 confirmados por exame de PCR serão selecionados. 1.Critérios de elegibilidade: Pacientes com infecção por SARS2-CoV-2 (COVID19) com SRAG que forem admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do HSP e/ou Hospitais afiliados da SPDM. “

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento intitulado "TCLE_final.docx":

2.1. O TCLE é um documento no qual o pesquisador comunica, ao possível participante ou responsável, como será a pesquisa para a qual ESTÁ SENDO CONVIDADO, fornecendo a ele (a)

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

todos os esclarecimentos necessários para decidir livremente se querem participar ou não. Solicita-se que o TCLE seja redigido EM FORMA DE CONVITE, uma vez que se entende por processo de Consentimento Livre e Esclarecido todas as etapas a serem necessariamente observadas para que o convidado a participar de uma pesquisa possa se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida (Item IV da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Realizada redação em forma de convite no documento TCLEe realçado no texto: “Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como título: Fração Vascular Estromal no tratamento de doenças respiratórias graves por SARS-COV-2 (COVID-19)”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. O TCLE é um documento no qual o pesquisador comunica, ao possível participante ou responsável, como será a pesquisa para a qual está sendo convidado, fornecendo a ele (a) todos os esclarecimentos necessários para decidir livremente se querem participar ou não. Solicita-se que o TCLE seja reformulado em LINGUAGEM CLARA E ACESSÍVEL conforme as normas gramaticais de português, SUBSTITUINDO OS TERMOS TÉCNICOS por palavras de fácil entendimento ou adicionando uma breve explicação sobre o termo empregado no texto. Pode-se usar substituição ou inserção de seu significado após a citação no texto das palavras/expressões (Item IV.1.b, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Foram substituídos termos técnicos no corpo do texto do documento TCLE e explicada técnica de extração da FVE em linguagem acessível, realçado no documento. “São células provenientes da gordura e que participam da regulação da inflamação. O tecido adiposo humano é uma fonte rica de FVE e pode ser colhido com baixa morbidade, isto é, com baixo risco de causar dor ou dano ao paciente, usando anestesia local e técnicas de coleta de gordura minimamente invasivas.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3. Solicita-se que todos os procedimentos adotados no estudo estejam explicitados no TCLE, informando todas as etapas previstas no estudo com o detalhamento dos métodos a serem utilizados.

RESPOSTA: Os procedimentos foram explicados conforme resposta à Pendência 9 e realçados no texto do documento TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. O estudo prevê um grupo de participantes que serão submetidos a lipoaspiração de tecido adiposo para obtenção da FVE e administração da FVE por via

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

endovenosa e um grupo de pacientes com as mesmas condições clínicas, sem procedimento cirúrgico e sem administração de células FVE. O TCLE não esclarece sobre os grupos previstos no estudo (experimental e controle) nem sobre as etapas previstas com o detalhamento dos métodos a serem empregados. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Foram acrescentados os seguintes dizeres ao TCLE

“Os pacientes serão divididos em dois grupos de forma aleatória, sendo que metade dos pacientes serão submetidos a lipoaspiração e administração endovenosa de FVE e metade dos pacientes não receberá este tratamento e será comparado com o grupo que receber o tratamento.

A lipoaspiração consiste em um procedimento cirúrgico no qual a gordura do paciente é retirada do corpo utilizando uma cânula metálica conectada à um dispositivo (no caso deste estudo, a uma seringa) que suga a gordura. Este procedimento é realizado com anestésico injetado no local da lipoaspiração através de um ou mais cortes na pele de em média 1 cm.

A gordura retirada será processada em laboratório para liberar as células da FVE, estas células serão adicionadas ao soro fisiológico e serão injetadas na veia dos pacientes que fizerem parte do grupo que receberá tratamento. O paciente que receber as células na veia será observado por 6 horas pelos pesquisadores e será mantido em cuidado e observação em UTI após este período.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.4. Conforme Resolução 466 de 2012, item IV.3.d, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente, garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma. Portanto solicita-se incluir esta garantia.

RESPOSTA: Incluído no texto do documento TCLE: “Os pacientes ou responsáveis pelo mesmo podem decidir por não participar desta pesquisa e têm liberdade para retirar o seu consentimento em qualquer etapa do estudo”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.5. Solicita-se que sejam indicados os procedimentos que garantirão o sigilo, confidencialidade e segurança dos dados dos participantes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.i e IV.3.e).

RESPOSTA: Foi explicitado no texto do documento TCLE que todas as informações dos pacientes estarão protegidos pela legislação de sigilo médico bem como nas normas da Comitê de Ética.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

2.6. Solicita-se que seja expresso de modo claro e afirmativo no TCLE que, caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2).

RESPOSTA: Foi explicitado no texto do documento TCLE os seguintes dizeres: “Os pacientes serão monitorados pelas equipes médicas de plantão e pelos pesquisadores a fim de identificar e intervir caso alguma complicação ou intercorrência devido ao tratamento seja detectada. Todos os cuidados médicos e hospitalares estarão integralmente disponíveis para tratar eventuais intercorrências ou complicações do tratamento, sem custos ao paciente e aos familiares, sendo o paciente resguardado por todos seus direitos jurídicos em caso de danos”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.7. Solicita-se inserir no TCLE a explicitação acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.h).

RESPOSTA: Foi explicitado no texto do documento TCLE os seguintes dizeres: “Os pacientes serão monitorados pelas equipes médicas de plantão e pelos pesquisadores a fim de identificar e intervir caso alguma complicação ou intercorrência devido ao tratamento seja detectada. Todos os cuidados médicos e hospitalares estarão integralmente disponíveis para tratar eventuais intercorrências ou complicações do tratamento, sem custos ao paciente e aos familiares, sendo o paciente resguardado por todos seus direitos jurídicos em caso de danos”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.8. No final da página 1 e início da página 2, lê-se: “Os riscos associados a esta terapia incluem: necessidade de drogas vasoativas, necessidade de mudança nos parâmetros ventilatórios, trombose vascular, arritmia cardíaca que possa requerer cardioversão; fibrilação ventricular ou assistolia, parada cardiorrespiratória e óbito.”. Solicita-se informar ao participante de pesquisa que ele terá acesso ao melhor acompanhamento sem custo algum.

RESPOSTA: Foi acrescentado a este parágrafo os seguintes dizeres: “Em caso de intercorrências, o paciente receberá o melhor acompanhamento sem custo algum”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.9. Não foi apresentada nenhuma forma de contato com o CEP responsável pela aprovação e pelo

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

acompanhamento do estudo. Sendo assim, solicita-se constar em ambas as vias do TCLE nome, endereço, contato telefônico e horário de funcionamento do CEP responsável pelo estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d). Para melhor informar o participante da pesquisa, solicita-se incluir no TCLE uma breve descrição do que é o CEP e qual sua função no estudo.

RESPOSTA: Foi acrescentado no documento TCLE: "Caso o paciente ou seu responsável queira qualquer esclarecimento do projeto ou da evolução do caso pode solicitar as informações no Comitê de Ética em Pesquisa nos seguintes contatos: Localização e Contato Rua Botucatu, 740 - 5º andar. Sala 557 • Vila Clementino - São Paulo - SP - CEP: 04023-900 Horário de atendimento: Segundas, Terças, Quintas e Sextas, das 09:00 às 12:00hs E-mail: cep@unifesp.br Telefone: (11) 5571-1062 ou (11) 5539-716".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.10. Solicita-se que conste em ambas as vias do TCLE os contatos telefônicos dos responsáveis pela pesquisa, bem como o horário em que o participante poderá entrar em contato. Além disso, deve ser informado o contato telefônico em caso de emergência, disponível 24 horas (Item IV.5.d, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

RESPOSTA: Acrescentados ao TCLE contato dos pesquisadores: Dr. José da Conceição Carvalho Júnior e Dra. Liliâne Carvalho Jamil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA. Solicita-se incluir também os contatos telefônicos do pesquisador responsável.

RESPOSTA: Acrescentado ao TCLE contato da pesquisadora responsável Profa. Dra. Lydia Masako Ferreira

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.11. Solicita-se informar o participante de pesquisa sobre as providências e cautelas que serão empregadas para evitar e/ou reduzir danos ou riscos, garantindo que danos previsíveis sejam evitados (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.b e IV.3.c).

RESPOSTA: Foi inserido no TCLE que todos os pacientes serão monitorizados rigorosamente para detecção de qualquer intercorrência clínica ou cirúrgica e o seu tratamento precoce, visando reduzir quaisquer danos aos pacientes incluídos no estudo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1556465.pdf	28/10/2020 20:54:19		Aceito
Outros	cartaresposta.doc	28/10/2020 20:53:30	LILIANE CARVALHO JAMIL	Aceito
Outros	comiteindependente.docx	28/10/2020 20:51:10	LILIANE CARVALHO JAMIL	Aceito
Outros	cartarespostapendencias2.doc	28/10/2020 20:45:34	LILIANE CARVALHO JAMIL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termocorrigido2.docx	28/10/2020 20:43:41	LILIANE CARVALHO JAMIL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhado.docx	20/09/2020 22:58:11	LILIANE CARVALHO JAMIL	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo.pdf	23/07/2020 21:48:08	LILIANE CARVALHO JAMIL	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Registro_CEP.pdf	23/07/2020 21:47:44	LILIANE CARVALHO JAMIL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_CoEP.pdf	23/07/2020 21:47:21	LILIANE CARVALHO JAMIL	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	23/07/2020 21:45:55	LILIANE CARVALHO JAMIL	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.371.362

BRASILIA, 30 de Outubro de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br