

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Implementação do teste de PIGF para avaliação de pré-eclâmpsia sobreposta em gestantes com hipertensão arterial crônica: Ensaio Clínico Randomizado.

Pesquisador: Maria Laura Costa do Nascimento

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 77909823.0.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.778.493

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo, na Plataforma Brasil.

Introdução:

A hipertensão arterial crônica (HAC) ainda permanece como o fator de risco mais prevalente para doenças cardiovasculares no mundo, sendo uma das principais doenças presente na prática clínica médica geral¹; Na gravidez, a HAC associa-se a diferentes desfechos graves, tal como pré-eclâmpsia, cesariana, acidentes vasculares cerebrais, restrição do crescimento fetal, parto prematuro e morte materna e perinatal.¹ A pré-eclâmpsia (PE) é uma das principais causas de morbimortalidade materna em todo o mundo, especialmente em locais de baixa e média renda. Gestantes com hipertensão crônica evoluem com pré-eclâmpsia sobreposta (PES) em 20% dos casos em todo o mundo, e, quando comparada a pré-eclâmpsia (PE) isolada, está associada com aumento da morbidade materna e pior desfecho perinatal.² A PE é uma doença específica da gestação, multifatorial, de etiologia ainda não bem estabelecida, diagnosticada pela presença de hipertensão associada à proteinúria após a 20ª semana de gestação, em gestantes previamente normotensas.³ A PES é decorrente da elevação pressórica em gestantes previamente hipertensas, após 20 semanas, na presença ou piora de proteinúria, ou,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@unicamp.br

na ausência de proteinúria, há evidência clínica ou laboratorial de lesão de órgãos, como trombocitopenia, insuficiência renal ou insuficiência hepática, edema pulmonar ou convulsões.⁴ Um estudo recente de Coorte retrospectiva realizado entre 2012 e 2017 revelou que a prevalência de PES em nosso serviço foi de 43%, num total 385 mulheres com hipertensão arterial crônica incluídas. Neste grupo, quando comparado ao grupo que não evoluiu com PES, houve maior número de partos prematuros, de cesarianas, fetos com restrição de crescimento fetal, assim como alta taxa de necessidade de UTI neonatal, evidenciando pior desfecho perinatal. ⁴ A maior dificuldade encontra-se na distinção entre pré-eclâmpsia sobreposta e hipertensão crônica, visto que, na hipertensão crônica, os critérios tradicionais para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, hipertensão e proteinúria significativa podem muitas vezes anteceder a gravidez.² A prevalência da prematuridade terapêutica, quando a resolução da gestação é inevitável, é de 40% no grupo das pacientes com PE, sendo 12% antes de 34 semanas de gestação, estando mais frequentemente associada a resultados adversos.⁵ Além disso, a busca do diagnóstico de PES gera internações recorrentes, coleta seriada de exames laboratoriais e retornos mais frequentes de pré-natal. Portanto, a identificação de biomarcadores que pudessem contribuir para o diagnóstico de PES (ou para a exclusão do diagnóstico, chamado *rule out*), seria de grande valor para o acompanhamento clínico destes casos e possivelmente a redução das complicações decorrentes desta doença.² A pré-eclâmpsia é uma doença placentária, influenciada por inúmeras condições (genéticas, imunológicas, ambientais)⁶, sendo compreendida em dois estágios: o primeiro, no início do primeiro trimestre, pela placentação anormal, seguida pelo quadro clínico materno, decorrente de um excesso de fatores antiangiogênicos ao final do segundo e terceiro trimestres.⁷ Diversos grupos de estudos têm identificado níveis elevados da proteína antiangiogênica sFLT1 em placentas coletadas de mulheres com diagnóstico clínico de pré-eclâmpsia.⁸ A sFLT1 é uma proteína antiangiogênica, que estando em elevada concentração, age inibindo a atividade de fatores proangiogênicos, tal como a VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e PlGF (fator de crescimento placentário), causando, portanto, disfunção endotelial.⁹ Para adequada funcionalidade das células endoteliais, é primordial a presença da VEGF, especialmente no endotélio fenestrado, onde pode ser encontrado tanto no cérebro, no fígado, quanto nos glomérulos, sendo estes os principais órgãos afetados pela pré-eclâmpsia.⁸ A identificação de biomarcadores angiogênicos associados a pré-eclâmpsia, contribui para o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, através de vigilância rigorosa por estratificação de risco, com a redução dos resultados adversos maternos.⁵ O PlGF é uma proteína angiogênica

Continuação do Parecer: 6.778.493

sintetizada na placenta e, com o avanço da gestação, tem um aumento em sua concentração. Atinge seu pico com 30 semanas, quando decresce lentamente, nas gestações não complicadas.⁹ No entanto, sua concentração é anormalmente baixa em gestações afetadas por pré-eclâmpsia, e isso antecede o início da pré-eclâmpsia clínica. Da mesma forma, concentração de PIGF > 5º percentil (100 pg/ml) é um bom teste de exclusão (rule out) para parto devido a pré-eclâmpsia nas próximas 2 semanas, com alta sensibilidade e valor preditivo negativo.¹⁰ O uso do PIGF, quando comparado aos cuidados da rotina, reduziu o tempo para o diagnóstico, assim como também reduziu os resultados adversos maternos graves para mulheres com um PIGF intermediário baixo de 12-100pg/ml e potencialmente triados como de menor risco.¹¹ Consequentemente, devido à melhora do desfecho materno, há menor número de atendimento ambulatorial, assim como redução dos custos associados ao cuidado. 12A utilização de biomarcadores na prática clínica obstétrica, já presente em muitos países (incluindo recentemente os Estados Unidos, com aprovação do uso dos biomarcadores pelo FDA-food and drug administration), é uma realidade, mas o seu uso para o auxílio no manejo dos casos clínicos mais desafiadores, como os casos de hipertensão crônica, ainda não está completamente estabelecido. O estudo proposto pretende avaliar o impacto desta intervenção no diagnóstico de PE sobreposta, avaliando a idade gestacional de parto, tempo de internação, e desfechos maternos e perinatais. Hipótese: Os grupos serão semelhantes nas características sociodemográficas e antecedentes; A implementação do uso do PIGF irá permitir a rule out de casos de PES, com prevalência de 30% de PES nos casos de HACA frequência de prematuridade será menor no grupo intervenção A implementação do uso do PIGF irá reduzir a necessidade de internação e custos nos casos de HAC. A implementação do uso do PIGF irá reduzir a frequência de parto cesárea e PE com gravidade A implementação do uso do PIGF irá melhorar o desfecho perinatal de casos de PES. Metodologia Proposta: Ensaio Clínico Randomizado (ECR). Todas as gestantes com diagnóstico de HAC e suspeita clínica de PES (por piora do controle pressórico, ganho de peso exacerbado, surgimento ou piora de proteinúria ou sinais de insuficiência placentária após 20 semanas de gestação) serão elegíveis. Serão critérios de exclusão: diagnóstico de gravidade (síndrome HELLP, eclâmpsia, sinais de iminência de eclâmpsia, crise hipertensiva-PAS160 e/ou PAD110mmHg), sofrimento fetal agudo). O tamanho amostral calculado é de 70 controles e 70 casos com inclusão estimada em 12 meses. As gestantes elegíveis serão convidadas a participar e após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, sorteadas para o seguimento padrão (conforme protocolo clínico institucional) ou intervenção, sendo coletado teste rápido PIGF, além do protocolo laboratorial de rotina na

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

investigação de PES, podendo auxiliar no manejo clínico. O resultado do exame será disponibilizado para a equipe assistencial em 30 minutos. Quando o resultado for PIGF100pg/ml; a gestante não precisará ficar internada, podendo agendar retorno ambulatorial em 7 ou 14 dias (a depender da Idade Gestacional). Casos com teste rápido Quidel Triage, PIGF anormal ($<100\text{pg/ml}$) serão avaliados como provável PES, com internação ou retorno precoce e os casos com sugestiva insuficiência placentária grave (PIGF $<12\text{pg/ml}$) serão internados para rigorosa vigilância materno-fetal. Os grupos serão comparados quanto a características sociodemográficas, antecedentes clínicos e obstétricos, e posteriormente desfechos maternos e perinatais. As variáveis contínuas serão apresentadas em médias e desvios padrão ou medianas e intervalos interquartis, enquanto as variáveis categóricas serão apresentadas como frequências e proporções. Os testes estatísticos serão utilizados de acordo com as características e distribuições das amostras. A análise de Kaplan-Meier será usada para avaliar o prolongamento da gravidez no grupo de intervenção. Critério de Inclusão: Gestantes hipertensas crônicas com suspeita clínica de Pré-eclâmpsia sobreposta sem sinais de gravidade (piora do controle pressórico, ganho de peso exacerbado, edema, surgimento ou piora de proteinúria) Idade gestacional acima de 20 semanas de gestação Idade a partir de 18 anos completos Critério de Exclusão: Suspeita de pré-eclâmpsia com sinais de gravidade (síndrome HELLP, eclâmpsia, sinais de iminência de eclâmpsia, crise hipertensiva - PAS 160 e/ou PAD 110 mmHg), sofrimento fetal agudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Comparar os desfechos maternos e perinatais, tempo de internação, retornos ambulatoriais, coleta seriada de exames e custos de casos suspeitos de PES, com e sem o uso do teste rápido de PIGF (Quidel-Triage), para manejo clínico em mulheres com HAC.

Objetivos Secundários: Descrever antecedente sociodemográfico, clínico e obstétrico dos casos de HAC com e sem uso de PIGF teste rápido Descrever a prevalência de PES nos grupos de HAC com e sem uso do teste rápido PIGF Descrever e comparar a frequência de prematuridade (idade gestacional no parto) nos grupos de HAC com e sem uso do teste rápido PIGF Descrever e comparar a frequência de internações, retornos ambulatoriais, coleta de exames e custos de tratamento nos grupos de HAC com e sem uso do teste rápido PIGF Descrever e comparar os resultados maternos nos grupos de HAC com e sem uso do teste rápido PIGF Descrever e comparar os resultados perinatais nos grupos de HAC com e sem uso do teste rápido PIGF

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 6.778.493

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador: Riscos: A coleta de sangue periférico é necessária para a realização do teste Quidel Triage PIGF e para armazenamento da amostra em Biobanco. A coleta somente será realizada após assinatura do termo de consentimento livre (TCLE) esclarecido do atual projeto de pesquisa e do TCLE do Biobanco institucional do CAISM. A coleta de sangue será realizada pela equipe assistencial sem punção adicional, portanto não acrescentando risco, uma vez que todas já teriam sangue coletado para exames do protocolo atual da instituição para investigação de Pré-eclâmpsia sobreposta. Benefícios: Esperamos que este estudo contribua com informações importantes que devem acrescentar elementos novos para o diagnóstico e acompanhamento da pré-eclâmpsia sobreposta em gestantes hipertensas crônicas, contribuindo assim para melhor assistência em gestações de alto risco futuras. Além disso, o resultado do PIGF durante estudo poderá influenciar em algumas decisões clínicas, tal como internação, coleta de exames, reduzindo, quando possível, intervenções.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se do projeto "Implementação do teste de PIGF para avaliação de pré-eclâmpsia sobreposta em gestantes com hipertensão arterial crônica: Ensaio Clínico Randomizado" cuja pesquisadora principal é a Profa. Dra Maria Laura Costa do Nascimento do CAISM/Unicamp contando na equipe de pesquisa com o aluno de mestrado RODOLFO ROSA JAPECANGA, Profa. Dra Fernanda Garanhani de Castro Surita, Prof.Dr.José Paulo de Siqueira Guida e os alunos de doutorado Juliana da Costa Santos e Guilherme de Moraes Nobrega. A Instituição proponente é o Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM/Unicamp. Serão avaliadas 140 participantes com hipertensão arterial crônica, divididas em 70 com realização do teste PIGF (fator de crescimento da placenta) e 70 sem a realização do teste PIGFO, para diagnóstico e seguimentos dos casos de pré eclâmpsia. O orçamento previsto é de R\$ 73.338,50 (Insumos para impressão, papel, material escritório R\$ 1.000,00, 1 centrífuga e respectivos materiais de suporte como rotor, caçapa, adaptador R\$ 60.118,50, Insumos para biorepositório e para coleta de sangue R\$ 5.000,00, PIGF R\$ 7.220,00) com financiamento próprio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1.PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2243559.pdf de 05/04/2024
- 2.Projeto2024.docx de 03/04/2024
- 3.Cartaresposta.docx de 03/04/2024
- 4.TCLE2024.docx 03/04/2024

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 6.778.493

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Lista de inadequações e pendências emitidas no parecer CEP no 6.738.093:

Em relação ao arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2243559.pdf:

1.No

item Cronograma está descrito a data de coleta de dados como sendo 15/01/2024. Como o projeto ainda se encontra em apreciação no CEP, solicita-se adequação ou justificativa caso a coleta já tenha sido iniciada.

Resposta:Realizado a modificação das datas do cronograma na plataforma Brasil:1.Inclusão de casos e coleta de amostras: antes de 15/01/2024 a 15/08/2024, modificada para 01/07/2024 a 01/02/2025; 2.Processamento e análise de dados: antes de 15/01/2024 a 15/09/2024, modificado para 01/07/2024 a 01/03/2025;3.Análise estatística: antes de 01/09/2024 a 01/11/2024, modificado para 01/03/2025 a 01/05/2025; 4.Redação de artigo e disseminação dos resultados: antes de 01/07/2024 a 31/12/2024, modificado para 01/03/2024 a 01/07/2025

Análise: Pendência atendida

Em relação ao arquivo "projeto.plgf.pdf":

1.na capa do

projeto deverá estar descrita a finalidade do projeto (TCC, Mestrado, Pesquisa regular, etc)

Resposta:Realizado a modificação na capa do projeto, sendo grifado em amarelo: Projeto de Mestrado.

Análise: Pendência atendida

Em relação ao arquivo TCLE.pdf:

1.o item

Contato deverá fornecer telefone, endereço do Depto ou ambulatório de atendimento dos pesquisadores, horário de atendimento,para que sejam prontamente localizados

Resposta:Acrescentado ao corpo do texto do item contato, na página 35 do anexo Projeto.plgf, e grifado em amarelo: ou também no ambulatório do Pré-natal especializado, das 08h às 12h de segunda à sextas feiras, localizado no segundo andar, faixa roxa, à Rua Alexander Flemming, 101, Barão Geraldo(Campinas) - SP, CEP: 13083-881, ou pelo telefone (19) 3521-9594 ou (19) 3521-8934.

Análise:Pendência atendida

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 6.778.493

- O participante da pesquisa tem 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 (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- 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.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 6.778.493

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2243559.pdf	05/04/2024 08:43:55		Aceito
Outros	Projeto2024.docx	03/04/2024 16:58:35	RODOLFO ROSA JAPECANGA	Aceito
Outros	Cartaresposta.docx	03/04/2024 16:54:20	RODOLFO ROSA JAPECANGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2024.docx	03/04/2024 16:45:26	RODOLFO ROSA JAPECANGA	Aceito
Outros	PARECER_CIRCUNSTANCIADO_Cais m.pdf	20/02/2024 09:06:52	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	Vinculo_MLCosta.pdf	19/02/2024 14:42:45	RODOLFO ROSA JAPECANGA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoplgf.pdf	12/12/2023 16:55:59	RODOLFO ROSA JAPECANGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/12/2023 16:32:04	RODOLFO ROSA JAPECANGA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	12/12/2023 16:29:01	RODOLFO ROSA JAPECANGA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	12/12/2023 14:56:51	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 22 de Abril de 2024

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br