

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de Caracterização do Perfil Farmacocinético em Esquema de Dose Múltipla para o Fármaco Benznidazol em Pacientes com Doença de Chagas Crônica Forma Indeterminada. Relação com Perfis Demográficos e Eventos Adversos e Implicações para Futuros Ensaios para Terapia Combinada da Doença de Chagas

Pesquisador: Roberto Magalhães Saraiva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 47219021.5.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ
CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.777.595

Apresentação do Projeto:

1 – APRESENTAÇÃO DO PROJETO:

OBS: “Os tópicos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram extraídos do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1740449.pdf, emitido em 24 /05 /2021”

A doença de Chagas (DC) é uma doença negligenciada, crônica, consideravelmente debilitante e potencialmente fatal causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi*. Apesar do sucesso dos programas de combate à transmissão vetorial domiciliar e do controle da transmissão transfusional^{1, 2}, a DC ainda acomete de 1,9 a 4,6 milhões de brasileiros^{2, 3}. A DC ainda persiste como importante causa de morte no Brasil tendo sido responsável entre 1999 e 2007 por taxa de mortalidade de 3,36/100.000 habitantes/ano⁴. Entretanto, estes valores são, presumivelmente, subestimados, pois mais de 80% da população não tem acesso ao diagnóstico³. Esta parasitose pode prejudicar o desenvolvimento socioeconômico em áreas endêmicas em função da perda de produtividade decorrente da morbimortalidade. O custo anual da assistência de cada paciente é

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 4.777.595

de, aproximadamente, US\$4.660 perfazendo um total de US\$27 684 ao longo da vida de cada cidadão infectado. O custo global anual foi estimado em US\$7,19 bilhões e o custo vitalício dos pacientes, em US\$188,80 bilhões.

Cerca 10% deste custo é arcado por EUA e Canadá⁵. Ao menos US\$ 1,3 bilhão em perdas são estimadas apenas no Brasil, associado à sua alta morbidade. Em função de infecções deste porte, as nações/regiões mais pobres veem perenizadas as baixas condições de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).

Além da transmissão por vetores, vertical, transfusão de sangue e transplante de órgãos, a DC pode ser transmitida oralmente por alimentos como caldo de cana-de-açúcar e açaí³. Estima-se que a prevalência de infecção em mulheres grávidas no Brasil seja superior a 1% e a taxa de transmissão vertical é de 1,7%³.

A doença de Chagas apresenta duas fases clinicamente distintas: aguda e crônica¹. A fase aguda não é diagnosticada na maioria dos casos, podendo se manifestar como uma miocardite aguda em 1% dos indivíduos infectados sendo fatal em 10% deles⁶. Após a fase aguda, aqueles que remitem da miocardite e os que não manifestaram doença permanecem assintomáticos por um período variável (anos ou décadas)⁷ sem evidência clínica de dano estrutural orgânico cardíaco ou digestivo, apresentando apenas baixa parasitemia e sorologia positiva caracterizando a forma indeterminada da fase crônica^{1, 8, 9}.

Cerca de 10-30% dos pacientes na forma crônica indeterminada evoluirão para a forma crônica cardíaca, mas não há marcadores confiáveis de quando ou se o paciente evoluirá para a forma crônica cardíaca. Esta é a manifestação mais importante da doença de Chagas já que concentra a maioria das mortes atribuídas a esta doença, seja por insuficiência cardíaca, morte súbita ou eventos embólicos^{1, 9, 10}. Além da forma crônica

cardíaca, cerca de 10 a 15% dos pacientes evoluem para a forma crônica digestiva, caracterizada pelo desenvolvimento de megaesôfago e/ou megacólon⁹. Além disso, um grupo menor apresenta manifestações cardíacas e digestivas e constitui a forma cardiodigestiva.

Como já mencionado não há vacinas disponíveis, a quimioterapia não é apenas o único tratamento, mas também uma importante intervenção de controle. Benznidazol (BZ) e nifurtimox são as únicas drogas utilizadas na quimioterapia da DC e somente BZ é empregado no Brasil. O tratamento com BZ é indicado na fase aguda da DC ou em caso de reativação que pode ocorrer devido a imunossupressão³. Na fase crônica, o tratamento também deve ser oferecido a pacientes com forma indeterminada por reduzir a taxa de progressão da DC^{11, 12}, a ocorrência de evento clínico combinado (insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, ou implante de dispositivo

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 4.777.595

cardíaco¹¹, e o risco de transmissão congênita¹³. Porém, estes fármacos estão associados a possíveis efeitos adversos (EA) graves^{14, 15} e a toxicidade do BZ pode forçar a descontinuação do tratamento^{15, 16}, o que pode ocorrer com frequência de até 30% dos pacientes tratados¹⁵⁻¹⁷.

Além disso, a eficácia do BZ nos pacientes com a forma cardíaca na fase crônica foi avaliada em um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, denominado BENEFIT ('Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis') que demonstrou que o BZ diminui a parasitemia, mas essa redução não impediu a deterioração cardíaca¹⁸. A demanda de BZ é alarmante, pois só é possível fornecer o medicamento a

menos de 1% das pessoas com tratamento indicado em 14 países endêmicos da América Latina¹⁹. Assim sendo, novos agentes e/ou regimes tripanocida efetivos e de baixo custo constituem uma necessidade premente, principalmente nos países de clima tropical e com maiores populações de baixa renda. Neste sentido, conhecer a farmacocinética do BZ em múltiplas doses como é usado na prática clínica e a influência da idade, sexo sobre a mesma, além de sua correlação com EAs é importante para tentar melhorar a taxa de sucesso

da terapêutica com BZ e fornecer base para estudos de associação com outras drogas tripanocidas que possam ter efeito sinérgico ao BZ.

Hipótese:

O estudo da farmacocinética do BZ fabricado pelo LAFEPE administrado em doses múltiplas a pessoas com DC crônica na forma indeterminada

pode revelar diferenças nos parâmetros farmacocinéticos segundo o perfil demográfico dos pacientes.

Metodologia Proposta:

Estudo unicêntrico não-controlado, sem mascaramento a ser realizado no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI). O INI é uma instituição totalmente dedicada à pesquisa clínica em doenças infecciosas, incluindo DC.

Os pacientes com DC crônica na forma indeterminada atendidos regularmente no ambulatório do Laboratório de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas do INI serão recrutados de forma não aleatória. Durante a etapa de verificação de elegibilidade (visita 0 e visita 1) os participantes passarão por processo de consentimento seguindo as normas de Boas Práticas Clínicas. Após assinatura do

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 4.777.595

termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), os participantes farão uma breve entrevista para coleta de dados sociodemográficos e serão encaminhados para a realização de eletrocardiograma (visita 0). Será agendado um novo encontro (visita 1) para a realização de coleta de sangue para determinação de hemograma, hepatograma e função renal; também será solicitado coleta da urina para realização do exame BHCG para as participantes em idade fértil e coletado exame de sangue para determinação de sorologia para DC e realização de ecocardiograma para os participantes que não tenham estes dados em prontuário realizados nos últimos 12 meses antes da data da assinatura do TCLE. Caso o ECG apresente alterações compatíveis com a forma cardíaca da DC, o participante será reencaminhado para seu médico assistente para reavaliar progressão da forma indeterminada para a cardíaca e excluído do estudo. Após a confirmação da elegibilidade, será agendada uma nova data para que seja iniciado o tratamento na visita 2. O tratamento será iniciado durante a visita 2, que inclui uma consulta médica e com farmacêutico para a dispensação do medicamento e tomada da primeira dose assistida. Após o início do tratamento (visita 2), cada paciente será avaliado após uma semana (visita 3), duas semanas (visita 4), quatro semanas (visita 5), e 60 dias após início do tratamento (visita 6), e com 2 meses (visita 7) após o término do tratamento (figura 12). Para aqueles com tempo de tratamento superior a 60 dias, haverá uma visita adicional entre a visita 6 e a 7 (visita 6b) na data do final do tratamento. Além das visitas presenciais, ocorrerão contatos telefônicos semanais durante os primeiros 30 dias de esquema para avaliar ocorrência de problemas relacionados a medicamentos (PRMs).

Nas visitas durante e após o término do tratamento o paciente será avaliado por profissional médico habilitado que fará anamnese e exame físico e busca de possíveis EAs do benzonidazol. Todos os achados relevantes serão descritos em CRFs (case report form ou fichas clínicas) desenvolvidas especificamente para o projeto e também documentados no prontuário médico eletrônico de cada participante. Nas visitas durante o período do

tratamento, após a visita médica, os pacientes terão consulta com farmacêutico para a dispensação do medicamento, verificação da adesão ao tratamento e de ocorrências de PRMs.

Para o estudo de farmacocinética, pacientes colherão amostras de sangue nas visitas 2 a 6. Nas visitas 2 e 4 serão realizadas dosagens pré-dose e curva pós-dose. Nas visitas 3, 4 e 5 serão colhidas amostras de sangue pré-dose. Nas visitas 2 e 4 todos os participantes tomarão a dose do medicamento na presença de um membro da equipe de pesquisa.

Critério de Inclusão:

Pacientes adultos com DC forma indeterminada de ambos os sexos com idade entre 18 e 70 anos

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 4.777.595

de idade. O diagnóstico de DC será confirmado pela positividade em dois testes sorológicos distintos (ELISA, imunofluorescência, quimioluminescência ou imunocromatografia) utilizando critérios previamente publicados. Poderão ser aceitos dados de sorologia para DC já presentes no prontuário eletrônico desde que colhidos até 12 meses antes da assinatura do TCLE.

Critério de Exclusão:

Pacientes com história de tratamento prévio com BZ, contraindicações ou hipersensibilidade ao uso de BZ, insuficiência renal ou hepática, distúrbios gastrintestinais ou outra condição que interfira com os processos de absorção, distribuição, excreção ou metabolismo da droga, doença pulmonar, epilética, hematológica ou psiquiátrica, gravidez ou lactação, cardiopatia associada como doença orovalvar moderada ou grave, cardiopatia isquêmica, congênita ou hipertensiva, co-morbidades como, tumores malignos e infecção pelo HIV, limitação cognitiva que não permita o correto entendimento do TCLE e das etapas do projeto, indivíduos participando de outras investigações com intervenções, com uso de três ou mais medicações de uso regular dentro das 02 semanas que antecedem o início do tratamento do estudo, exceto anticoncepcional (para mulheres), omeprazol e sinvastatina, ou de qualquer medicação eventual dentro de 07 dias que antecedem o início do tratamento do estudo, exceto dipirona e paracetamol, com história de tratamento dentro dos 03 meses prévios ao estudo com qualquer droga com potencial tóxico conhecido nos grandes órgãos. Também serão excluídos participantes com histórico de perda ou doação de 450 mL ou mais de sangue dentro dos três meses antes da data prevista para a visita 2.

Metodologia de Análise de Dados:

A análise estatística será descritiva, utilizando frequência absoluta e relativa para descrever as variáveis qualitativas e medidas-resumo (média, mediana, quartis, mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas. Será necessária uma amostra com 46 participantes (23 para intervenção) para o estudo captar uma diferença mínima de 20% para os parâmetros farmacocinéticos $C_{\max}$, $T_{1/2}$ e ASC_{0-t} , entre os grupos (considerando teste t), com significância estatística de 5%, poder de 90%.

Para garantir o total de 46 voluntários, serão abordados (durante o processo de triagem) em torno de 60 pacientes que corresponde a um aumento de 20% da amostra necessária. Essa medida será adotada para mitigar as possíveis recusas e perdas de seguimento.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 4.777.595

Desfecho Primário:

Perfil farmacocinético do Benznidazol, principalmente os parâmetros $C_{\max}$, $T_{1/2}$ e ASC_0-t , com comprimido de 100 mg, no estado de equilíbrio, após a sua administração oral na dose de 5 mg/kg/dia em esquema posológico com intervalo de 8 horas, em participantes de pesquisa com DC crônica na forma indeterminada.

Desfecho Secundário:

Diferenças nos parâmetros farmacocinéticos do BZ entre homens e mulheres e entre diferentes extratos de idades.

Correlação entre de EAs e parâmetros da farmacocinética em pacientes com DC crônica com forma indeterminada tratados com BZ por período de 60 dias.

Tamanho da Amostra no Brasil: 60.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever a farmacocinética do benznidazol disponível no Brasil no tratamento com múltiplas doses de pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada segundo perfis demográficos, e verificar a associação dos parâmetros farmacocinéticos com a ocorrência de EAs.

Objetivo Secundário:

Determinar a farmacocinética do BZ após a primeira dose no dia 1 de tratamento em pacientes com DC crônica com forma indeterminada, buscando:

- a) Determinar a farmacocinética do BZ em estado de equilíbrio após 15 dias de tratamento em pacientes com DC crônica com forma indeterminada.
- b) Avaliar diferenças nos parâmetros farmacocinéticos do BZ segundo perfis demográficos.
- c) Avaliar correlação entre ocorrência de EAs e parâmetros da farmacocinética em pacientes com DC crônica com forma indeterminada tratados com BZ por período de 60 dias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Eventos adversos descritos em bula para o Benznidazol: eritema generalizado com edema e prurido (vermelhidão elevada na pele com bolhas, coceira e possibilidade de descamação); febre;

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 4.777.595

náuseas; vômitos; diarreia; cólica intestinal; polineurite periférica (problema nos nervos que pode gerar dor, dormência, fraqueza muscular, por exemplo); parestesia (sensação anormal e desagradável na pele, como queimação, dormência, coceira, por exemplo); cefaleia (forte dor de cabeça); vertigem (tonteira); fadiga (sensação intensa de cansaço); dores nas articulações (dor nas “juntas do corpo”); edema (inchaço) generalizado ou nas extremidades (braços e pernas); anorexia; alteração das enzimas hepáticas (enzimas do fígado); hipoplasia medular (diminuição da quantidade das células do sangue); ageusia (perda do paladar, sabor); leucopenia, granulocitopenia, neutropenia, agranulocitose (diminuição da quantidade das células de defesa do sangue); e trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue, com diminuição da capacidade de coagulação).

A coleta de sangue pode causar um pequeno desconforto (semelhante a uma picada de inseto), com eventual, transitória e pequena ardência no local da coleta. Outro risco é a confidencialidade dos dados dos pacientes. Este risco será minimizado ao se atribuir um código para cada participante incluído no estudo.

Benefícios:

Os benefícios gerados por esse estudo são do tipo direto, já que os participantes receberão tratamento tripanocida para a DC, e potencial benefício indireto de colaborar para o melhor conhecimento da medicação em uso e, eventualmente, auxiliar no desenvolvimento do tratamento da DC.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A doença de Chagas é uma importante endemia no Brasil e América Latina. A terapêutica no Brasil é benzonidazol (BZ), e é frequentemente associado a efeitos adversos (EA) que impedem que o tratamento seja completado em até 30% dos pacientes. Assim, conhecer a farmacocinética do BZ e a influência de fatores demográficos, além de sua correlação com EAs é importante para tentar melhorar a taxa de sucesso da terapêutica com BZ. Há poucos estudos sobre a farmacocinética do BZ em pacientes com DC.

A pesquisa é relevante, de extremo interesse no contexto epidemiológico brasileiro. Bem fundamentada e com metodologia detalhada.

O medicamento é de uso corrente na prática clínica.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.777.595

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação anexados estão abaixo listados e adequados. O TCLE está adequado, detalhado e em linguagem clara.

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1740449.pdf

1-Folha_de_Rosto_Roberto_Saraiva.pdf

2-Projetofarmacocineticamultipladosebzn.docx

3-TermoConfidencialidade_membros_externos.pdf

4-termo_compromisso.pdf

5-termo_biorepositorio.pdf

6-Instrumentos_de_coleta.pdf

7-Projetofarmacocineticamultipladosebzn_TCLE.docx

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há óbice ético à aprovação do projeto apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1740449.pdf	24/05/2021 16:39:55		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Roberto_Saraiva.pdf	20/05/2021 14:39:42	LUCIANA FERNANDES PORTELA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFarmacocineticamultipladosebzn.docx	20/05/2021 14:38:24	LUCIANA FERNANDES PORTELA	Aceito
Outros	TermoConfidencialidade_membros_externos.pdf	13/05/2021 11:19:45	LUCIANA FERNANDES PORTELA	Aceito
Outros	termo_compromisso.pdf	13/05/2021 11:19:14	LUCIANA FERNANDES	Aceito

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.777.595

Outros	termo_compromisso.pdf	13/05/2021 11:19:14	PORTELA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termo_biorepositorio.pdf	13/05/2021 11:18:00	LUCIANA FERNANDES PORTELA	Aceito
Outros	Instrumentos_de_coleta.pdf	13/05/2021 08:58:32	LUCIANA FERNANDES PORTELA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Projeto farmacocinetica multiplado sebn_ TCLE.docx	12/05/2021 10:30:40	LUCIANA FERNANDES PORTELA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 14 de Junho de 2021

Assinado por:
Mauro Brandão Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br