

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Uso da Terapia Fotodinâmica com MALA (mALA-pdt) na prevenção de recorrência e melhora da qualidade de vida em pacientes com quelóide : ensaio clínico randomizado e controlado

Pesquisador: EDGARD DA SILVA NETO

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 10705619.1.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.505.969

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos Apresentação do projeto, Objetivo da pesquisa, Avaliação dos riscos e benefícios foram retiradas do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1408558_E1:

"Justificativa da Emenda:

A amostra calculada pelos pesquisadores necessitou ser ampliada para que seu poder e relevância estatística se estendesse aos desfechos secundários, sendo então ampliada de 24 para 42 participantes."

=====

"Quelóide é o processo no qual há uma hiperproliferação benigna do colágeno em resposta a um trauma à pele, invadindo a pele adjacente clinicamente normal. Clinicamente, o quelóide não regride com o tempo, e possui tendência a recidivar após sua ressecção. Usualmente os quelóides têm um impacto funcional, estético ou psicosocial nos pacientes. O mecanismo que leva a formação do quelóide não é muito bem esclarecido e, por isso, não há modalidade de tratamento bem-sucedida. Tratamentos convencionais levam a uma recorrência muito comum, mesmo com a combinação de terapias. A terapia fotodinâmica (PDT) emprega energia luminosa que pode causar

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.505.969

modificação funcional seletiva dos fibroblastos dos queloides. Utiliza-se um fotossensibilizador (PS) que se acumula preferencialmente nas células alvo dos quelóides, que contém bioenergética semelhante a células cancerígenas, apesar de ser um distúrbio benigno. A seguir, é convertido em protoporfirina IX (PpIX) que se acumula nos

fibroblastos. Posteriormente, um feixe de luz visível é direcionado a área a ser tratada, ativando o PpIX a gerando radicais livres de espécies reativas de oxigênio que possuem efeito citotóxico além de alterações na síntese e degradação da matriz extracelular, além de modular a expressão de citocinas e fatores de crescimento. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da PDT na prevenção de formação de quelóides após sua remoção cirúrgica. Os pacientes serão alocados em 2 grupos que serão submetidos a exérese cirúrgica dos queloides, seguidos de aplicação da PDT ou de laser placebo. Serão acompanhados por 1 ano para avaliações de recidiva (clínica) e para avaliação da melhora na qualidade de vida.

Hipótese:

Conforme demonstrado em estudos prévios (in vitru, em animais e em humanos), o m-ALA tem alta preferência pelos fibroblastos dos quelóides, que quando ativados pela luz ativariam mecanismo celular de apoptose ou gerariam stress oxidativo suficiente para entrarem em senescência, interrompendo a divisão celular e a produção de colágeno excessivo.

Metodologia Proposta:

O cálculo do tamanho amostral foi executado conforme descrito por Kadam e Supriya Bhalerao. Considerando a prevalência descrita por Hoang et al, e o valor do tamanho do efeito estimado por Hersant et al, teste de poder 80% e intervalo de confiança de 95% o tamanho amostral calculado pelo software GPower (V. 3.1.9.2, Dusseldorf, Alemanha) foi 42 total de participantes, 21 por grupo.

Os pacientes serão randomizados e dispostos em 2 grupos: Grupo A (Tratamento) e Grupo B (Controle). A randomização será realizada pelo site

randomization.com, seguido de colocação em envelopes pardos lacrados contendo o tratamento a ser realizado. Os envelopes serão entregues após a seleção e avaliação dos pacientes por profissional não integrante do grupo de pesquisa. Após a seleção e alocação, os participantes serão submetidos aos questionários de qualidade de vida (Sq 36) e ao questionário específico para cicatrizes (SCAR-Q).

Todos os pacientes serão submetidos à remoção cirúrgica da cicatriz queloideana no ambulatório

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.505.969

da Uninove (unidade vergueiro). Será utilizado como anestésico local solução de Lidocaína 2%, sendo procedida a remoção da lesão e fechamento primário com sutura simples com pontos de Nylon. As amostras serão submetidas a análise histológica.

Após o tratamento conforme o grupo de alocação, todos os pacientes serão submetidos a curativo oclusivo radiopaco, que será Queloide é o processo no qual há uma hiperproliferação benigna do colágeno em resposta a um trauma à pele [1]. Esta resposta, que se encontra excedente, leva a um crescimento de tecido fibrótico para fora das margens iniciais da lesão, invadindo a pele adjacente clinicamente normal[2]. Clinicamente, caracteriza-se como uma cicatriz elevada, dolorosa ou pruriginosa que cresce além do limite da lesão original, não regride com o tempo, e possui tendência a recidiva após sua ressecção[3]. Histopatologicamente, o queloide é descrito por uma hiperproliferação de fibroblastos e excessiva deposição de componentes da matriz extracelular, formando nódulos de feixes de colágeno espessos e hialinizados[4]. A cicatriz hipertrófica é frequentemente confundida com o queloide; contudo, a cicatriz hipertófica não ultrapassa a direção da ferida inicial, apresenta tendência a regressão e tem melhor prognóstico após a ressecção [5]. Devido a essas características os queloides usualmente têm um impacto funcional, estético ou psicossocial nos pacientes, conforme destacado por diversos autores [6]. Indivíduos de ascendência africana, hispânica ou asiática apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de queloides. Estima-se que 4,5 – 16% das pessoas de ascendência africana ou hispânica sofrem de queloides ou cicatrizes hipertróficas[7]. O mecanismo que leva a formação do queloide não é muito bem esclarecido e, por isso, não há modalidade de tratamento bem-sucedida[8]. Tratamentos para queloides incluem excisão cirúrgica, corticosteroides intralesionais ou tópicos, outras terapias intralesionais: 5- fluoracil (5- FU), bleomicina, e interferon, imiquimod tópico, compressão, crioterapia, radiação, placas de silicone, e laser ou terapias a base de luz. Recorrência é muito comum, mesmo com a combinação de terapias. Lasers e outras tecnologias a base de luz introduziram novas maneiras de manipular o queloide que podem resultar em melhoras estéticas e sintomáticas e diminuir as recorrências[2]. Fontes de luz não laser também são usadas para tratar queloides. Essas técnicas incluem terapia de luz intensa pulsada (IPL), fototerapia com diodo emissor de luz (LED), também conhecida como terapia de luz de baixo nível e terapia fotodinâmica (PDT). Essas modalidades utilizam energia luminosa que pode causar modificação funcional dos fibroblastos quelóides [2]. A PDT foi clinicamente aprovada, mais de 25 anos atrás, no tratamento de pequenos tumores como queratose actínica, carcinoma baso celular e doença de Bowens, e atualmente seu uso também foi expandido para diversas áreas, como cardiologia, urologia,

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.505.969

imunologia, oftalmologia e odontologia [9], [10]. Entre as principais vantagens do PDT está sua alta seletividade. Baseia-se no requisito da presença simultânea de um fotossensibilizador (PS), oxigênio molecular e luz visível ou

infravermelha próxima (NIR), nenhum dos quais é tóxico ou danifica o tecido por si só [10]. O fotossensibilizador é aplicado topicamente e se acumula preferencialmente nas células alvo durante um período de incubação [10]. As formulações tópicas disponíveis são o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e ácido metilaminolevulínico (MAL), uma forma esterificada do ALA com propriedades lipofílicas que lhe conferem uma maior penetração

através das membranas celulares. Como o PS é inofensivo na ausência de luz, a toxicidade generalizada no PDT é evitada iluminando apenas a área desejada [9]. Após o período de incubação, o PS é convertido em protoporfirina IX (PpIX). A síntese de PpIX é aumentada em tecido contendo células hiperproliferativas, em parte devido à atividade enzimática alterada, destacando assim um potencial para uso não apenas em células malignas, mas também em condições que abrigam células que exibem comportamento agressivo ou bioenergética semelhante às células cancerígenas. Embora o quelóide seja um distúrbio hiperproliferativo benigno, ele é clinicamente agressivo, uma vez que frequentemente apresenta recidivas. Além disso, os fibroblastos dos quelóides exibem bioenergética de células cancerígenas [9]. Posteriormente, um feixe de luz visível é direcionado à área a ser tratada, ativando o PpIX a gerando radicais livres de espécies reativas de oxigênio que possuem efeito citotóxico [11]. Este processo ocorre através da absorção de energia pelo PS que a transfere a outras moléculas não absorvíveis. Esta transferência de energia gera, então, as espécies reativas [12]. A TFD também pode causar alterações na síntese e degradação da matriz extracelular, além de modular a expressão de citocinas e fatores de crescimento [2].

Introdução:

Data de Submissão do Projeto: 05/08/2019 Nome do
arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1408558_E1.pdf Versão do Projeto: 4
Página 3 de 6

Tamanho da Amostra no Brasil: 42

Data do Primeiro Recrutamento: 15/08/2019 removido após 24h pelo próprio paciente. Retornará na unidade após 7 dias para reavaliação e remoção dos pontos.

Todos os pacientes receberão como prescrição médica analgésicos comuns (Dipirona 500mg por 6 em 6 horas ou Paracetamol 500mg de 6 em 6 horas em caso de alergia à primeira, além de

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.505.969

medicação de resgate (Tramadol 50mg ou Tylex 35mg até de 8 em 8 horas se dor muito forte, refratária a primeira analgesia.

Os pacientes receberão um formulário para anotar as medicações e número de utilizações conforme necessário para avaliarmos o grau de dor apresentado.

Grupo A: após a remoção cirúrgica da cicatriz, será feita a aplicação de ácido-aminolevulínico (m-ALA) na ferida, englobando 1,0 cm na periferia da incisão (local de maior população de fibroblastos), sendo coberto com curativo oclusivo radiopaco. Após 4 horas de período de incubação, será aplicado Laser de Baixa Intensidade (comprimento de onda: 630nm, modo contínuo, Pot saída 100mW, Irradiância: 85mW/cm², Tempo de irradiação: 7min, Exposição radiante: 37J/cm²). Fonte de Luz: Hygialux, KLD biosistemas, seguido de mais 3 aplicações semanais de m-ALA e laser. Observação e avaliação de parâmetros clínicos (recidiva e sintomas) e aplicação dos questionários (qualidade de vida e SCAR-Q) com 1, 3, 6 e 12 meses. Após o tratamento, os pacientes receberão curativo oclusivo para proteção de contato com luz pelo período de 72h (período de sensibilização pelo ácido metil-aminolevulínico).

Grupo B: após a remoção cirúrgica da cicatriz, será feita a aplicação de solução fisiológica na ferida, aguardando 4 horas, e aplicação de laser placebo. A aplicação placebo consistirá em utilização de óculos pelo paciente, seguido da aproximação do aparelho desligado e emissão de som através de dispositivo próprio pelo mesmo tempo proposto no grupo A. Repetido o mesmo por 3 aplicações semanais e observação e avaliação dos parâmetros clínicos (recidiva e sintomas) e aplicação de questionários (qualidade de vida e SCAR Q) com 1, 3, 6 e 12 meses.

Os pacientes do grupo controle receberão apenas o tratamento cirúrgico como tratamento para o quelóide, também considerado como opção terapêutica, inclusive sendo o único disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde, não havendo de forma gratuita e disseminada outra modalidade terapêutica, a não ser em protocolos de pesquisa.

As amostras serão avaliadas histologicamente para confirmação diagnóstica e observar possíveis alterações, o restante sendo descartado.

Caso necessário, em caso de intercorrências, os participantes poderão entrar em contato com o pesquisador para reavaliação / or

Critério de Inclusão:

Pacientes com quelóide

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.505.969

Critério de Exclusão:

Idade abaixo de 18 anos

Gestantes

Tratamento prévio por menos de 6 meses.

Hipersensibilidade à medicação (m-ALA)

Neoplasia em atividade

Incapacidade de compreensão do estudo

Epilepsia

Não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Dimensões da lesão que exijam maior complexidade na retirada, não permitindo procedimento sob anestesia local (maiores que 10cm²)

Pacientes que não tolerem procedimento com anestesia local"

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário:

Avaliação da eficácia da PDT com m-ALA na prevenção da recorrência de queloides

Objetivo Secundário:

Avaliação na melhora da qualidade de vida nos pacientes submetidos a PDT m-ALA após exérese cirúrgica do quelóide
Avaliação clínica (morfométrica) das lesões nos pacientes submetidos ao tratamento proposto
Avaliação clínica (sintomas) nos pacientes submetidos ao tratamento através de questionário específico."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

Relacionados ao procedimento cirúrgico (infecção, deiscência, dor)

Efeitos adversos da medicação (fotossensibilidade transitória, prurido, reações de hipersensibilidade).

Reações adversas da terapia fotodinâmica (ardência, hiperemia, desconforto local)

Recidiva do quelóide.

Constrangimento pelos questionários

Benefícios:

Diminuição na taxa de recidiva e melhora estética e funcional, além da qualidade de vida"

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.505.969

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador está apresentando emenda para aumento do tamanho da amostra inicialmente prevista em 24, para 42 participantes.

Não foram observados impedimentos éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados, já analisados anteriormente quando da aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificados impedimentos éticos com relação à ampliação da amostra (emenda proposta pelo pesquisador).

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados.

O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado.

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. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 item X1. 2. f). De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 3.505.969

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1408558_E1.pdf	05/08/2019 12:47:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_CEP05.pdf	05/08/2019 12:46:07	EDGARD DA SILVA NETO	Aceito
Outros	EscalaVancouver.pdf	21/05/2019 13:10:27	EDGARD DA SILVA NETO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3.pdf	21/05/2019 13:09:56	EDGARD DA SILVA NETO	Aceito
Outros	FichaDor.pdf	06/05/2019 12:37:44	EDGARD DA SILVA NETO	Aceito
Outros	questionariosf_36.pdf	06/05/2019 12:35:14	EDGARD DA SILVA NETO	Aceito
Outros	SCARQadaptado.pdf	06/05/2019 12:33:29	EDGARD DA SILVA NETO	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	01/04/2019 17:01:04	EDGARD DA SILVA NETO	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	01/04/2019 16:52:20	EDGARD DA SILVA NETO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 13 de Agosto de 2019

Assinado por:
Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana
(Coordenador(a))

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br