

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia clínica e molecular da malária por *Plasmodium falciparum* na bacia Amazônica brasileira: implicações para o programa nacional de controle da malária

Pesquisador: Andre Siqueira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43538621.7.0000.5262

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

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.824.827

Apresentação do Projeto:

Os tópicos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram extraídos do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1654069.pdf Versão do Projeto: 2, postado em 14/06/2021.

Introdução:

O surgimento no sudeste da Ásia de parasitas de *Plasmodium falciparum* que são parcialmente resistentes à artemisinina é motivo de grande preocupação. A disseminação de parasitas que carregam esses fenótipos resistentes para as Américas teria consequências deletérias para a eliminação da malária na região. Nos últimos anos, com a turbulência política da Venezuela, a incidência de malária aumentou substancialmente devido a políticas de saúde públicas disfuncionais relacionadas ao controle de vetores, atividades de vigilância precárias e falta de estratégias de implementação de tratamento. A vigilância de parasitas resistentes em áreas onde ainda não foram detectados deve ser aprimorada e sustentada.

Posteriormente, esta proposta de pesquisa se concentra na descrição de um roteiro para uma vigilância eficaz da malária *falciparum* resistente à artemisinina na bacia amazônica brasileira. A depuração prolongada do parasita é a única resistência à artemisinina atualmente identificada. É provável que o fenótipo clínico da remoção tardia do parasita continue sendo 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

principal responsável da resistência à artemisinina até que os marcadores moleculares sejam identificados ou os métodos in vitro adaptados que proporcionem melhor caracterização. As taxas de eliminação de parasitas são afetadas pelos perfis de concentração sanguínea dos medicamentos, bem como pelas propriedades farmacodinâmicas. A imunidade também aumenta as taxas de eliminação de parasitas. Outros fatores como

função esplênica, idade, anemia e co-infecções também podem afetar a depuração do parasita e exigir investigações adicionais. Embora a resistência à artemisinina em *P. falciparum* esteja confinada a uma área geográfica relativamente pequena no sudeste asiático, é importante estabelecer em outras áreas os dados de remoção de parasitas de linha de base para os diferentes ACTs no setor público, para que as tendências possam ser seguidas prospectivamente nos países endêmicos da malária.

As avaliações precisas da eliminação de parasitas nesse “sistema de alerta precoce” requerem amostragem frequente de sangue e contagem precisa, além da carga de trabalho adicional e a garantia de qualidade necessária de tais medidas de monitoramento que, sem dúvida, levantam sérios desafios operacionais. Poucas taxas de clearance de parasitas foram relatadas na América Latina, onde os ACTs são utilizados há mais de 15 anos em algumas áreas. Além disso, há uma escassez de estudos que investigam a presença de marcadores genéticos associados à resistência à artemisinina na América Latina. Para obter dados de vigilância de linha de base para o surgimento ou disseminação da resistência à artemisinina na América Latina, estudaremos as taxas de depuração de parasitas em resposta ao ASMQ em áreas de baixa transmissão da malária na Amazônia brasileira. Informações abrangentes de vigilância nos países endêmicos da malária são fundamentais para gerar evidências sobre o surgimento da resistência à artemisinina e informar políticas baseadas em evidências para orientar os programas nacionais de controle da malária. Os testes rápidos de diagnóstico (TR) oferecem um grande potencial para o diagnóstico imediato da malária, especialmente em regiões rurais, onde carece uma estrutura de laboratório eficaz e onde faltam técnicos qualificados para realizar a leituras microscopias das lâminas. Os TR disponíveis atualmente são baseados em imunocromatografia de fluxo lateral e detectam antígenos do *Plasmodium* no sangue. Os antígenos alvo usados nos TR são: a histidine rich protein 2 (HRP2), a desidrogenase láctica (LDH) e a aldolase. O HRP2 é uma proteína abundante expressa somente por *P. falciparum* e o alvo da maioria dos testes rápidos disponíveis em regiões onde predomina a infecção por *P. falciparum*. Apesar que os TR foram desenhados para reconhecer o antígeno HRP2, reação cruzada com outro antígeno da família HRP, nomeadamente o HRP3, poderão ocorrer. TR

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: 4.824.827

baseados em HRP2 tendem a ser mais sensíveis e estáveis ao calor do que os baseados em LDH ou na aldolase. O primeiro caso relatado de *P. falciparum* com ausência de expressão genética da *pfhrp2/3* ocorreu em 2010 na bacia amazônica peruana, com estimativas de prevalência elevadas chegando a alcançar à 40% da população estudada. [Gamboa D et al. PLoS One 2010]. Viana e colaboradores avaliaram a prevalência de deleções genéticas da *pfhrp2/3* em uma amostra de conveniência de 6 centros em três estados da bacia amazônica brasileira (Acre, Rondônia e Pará). Entre 2010 e 2012. Os isolados do Acre apresentaram maior proporção de deleção do *pfhrp2* (31.2%), seguido de uma prevalência de 3.3% dos isolados coletados em Rondônia. Não se observaram nenhum isolado com deleção para *pfhrp2* no Pará. Deleções para *pfhrp3* foram comuns nos três estados e variam de 18.3-50.9% [Viana GMR et al. PLoS One 2017]. A prevalência de parasitas com deleções para *pfhrp2/3* é bastante variável dependendo da região estudada, muita embora o rigor metodológico da maioria dos estudos não permitiu que o efeito observado tivesse poder suficiente para estimar o peso real da prevalência dessas mutações nessas populações estudadas. Recentemente, um estudo da Eritreia, mostrou que a prevalência da dupla deleção *pfhrp2/3* foi bastante elevada (80%), necessitando de uma resposta urgente em termos da identificação das regiões onde o uso de TR baseados em HRP2 devem ser reconsiderados [Berhane A et al. EID 2018]. Até ao momento, não tem se conhecimento de ausência de expressão da LDH ou aldolase, pois esses alvos são enzima essenciais no metabolismo parasitaria e primordiais para a sobrevivência do parasita. Diante deste cenário, a OMS recomenda aos países membros para realizarem estudos de vigilância molecular para avaliar a prevalência de deleção do *pfhrp2/3* nos indivíduos sintomáticos com suspeita de malária *falciparum*.

O presente trabalho representa uma oportunidade ímpar para a avaliação da ocorrência de deleções nos genes *pfhrp2* e *phrp3* em pacientes sintomáticos com suspeita de malária *falciparum* atendidos em dois centros do estado de Roraima, e um deles em município vizinho a Venezuela.

Antecipamos que os resultados deste estudo fornecerão ferramentas necessárias ao Ministério da Saúde, para guiar a atual política nacional de testagem com base em TR no Brasil.

Hipótese:

A taxa de clearance parasitário em pacientes com malária *falciparum* não complicada será maior do que esperado frente a suspeita de resistência do plasmodium aos derivados da artesimina na região norte do Brasil. A prevalência de mutação nos genes da *pfhrp2/3* entre indivíduos sintomáticos com infecção por *P. falciparum* será baixa.

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: 4.824.827

Metodologia:

Estudo prospectivo com dois braços.

O primeiro braço (Braço I) realizará uma avaliação prospectiva de pacientes internados com malária falciparum não complicada, tratados com comprimidos ASMQ FDC, para analisar as alterações nas taxas de clareamento de parasitas e as respostas clínicas / parasitológicas ao tratamento diretamente observado. Os indivíduos com malária não complicada que atendam aos critérios de elegibilidade do estudo serão selecionados, incluídos e hospitalizados, por no mínimo três dias, para tratamento com ASMQ FDC e monitorados por 42 dias.

O acompanhamento consistirá em um horário fixo de check-up e exames clínicos e laboratoriais correspondentes. Com base nos resultados dessas avaliações, os pacientes podem ser caracterizados por ter uma lenta eliminação do parasita, o que sugere infecção resistente à artemisinina.

Além disso, os pacientes podem ser classificados como apresentando falha terapêutica (precoce ou tardia) ou resposta adequada.

A proporção de pacientes com falha terapêutica durante o período de acompanhamento será usada para estimar a eficácia dos medicamentos do estudo. A análise por PCR será usada para distinguir entre uma verdadeira recrudescência devido à falha do tratamento e episódios de reinfecção.

O outro braço deste projeto (Braço II), vai se delimitar numa análise transversal de pacientes sintomáticos com malária falciparum confirmada laboratorialmente. Participantes serão avaliados quanto a presença da dupla deleção nos genes de pfhrp2/3 através de teste rápido (TR), microscopia, e exame molecular.

Participantes sintomáticos com malária falciparum serão rastreados através de TR HRP2 e pelo menos um método alternativo não baseado em HRP2 (TR LDH, microscopia ou PCR). Aqueles que consentirem serão entrevistados e solicitado a coleta de amostra biológicas. A frequência de falso negativos para o TR HRP2 na população estudada é o produto primário deste braço. A análise molecular de mutação em pfhrp 2/3 em amostras sanguíneas de suspeitos com TR HRP2 falso negativo é um dos objetivos secundários, bem como entre todos os indivíduos com malária aguda sintomática da população. De forma a maximizar os recursos disponíveis, será priorizado a testagem molecular da deleção das mutações nos indivíduos suspeitos de TR HRP2 falso negativo.

Critério de Inclusão:

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: 4.824.827

Braço I

- o Homem ou mulher, com 18 anos ou mais
- o Malária aguda não complicada por *P. falciparum* confirmada por gota espessa positivo com formas assexuadas de *P. falciparum*
- o Densidade parasitária entre 500-100.000 / uL de sangue no momento da triagem
- o Temperatura axilar > 37,5 °C ou histórico de febre nas últimas 24 horas
- o Consentimento informado por escrito
- o Capacidade de deglutir medicação oral
- o Capacidade e vontade de cumprir os protocolos do estudo (incluindo permanecer no hospital até que a parasitemia se torne indetectável) pelo período de duração do estudo e cumprir o cronograma de visita do estudo

Braço II

- o Homem ou mulher, independente da idade
- o Malária sintomática por *P. falciparum* confirmada por (i) gota espessa positivo com formas assexuadas de *P. falciparum*; ou (ii) teste rápido (TR) baseado em LDH, ou por (iii) reação em cadeia da polimerase (PCR), E (iv) TR baseado em HRP2
- o Temperatura axilar > 37,5 °C ou histórico de febre nas últimas 24 horas
- o Consentimento informado por escrito
- o Capacidade e vontade de cumprir os protocolos do estudo (pelo período de duração do estudo e cumprir o cronograma de visita do estudo).

Critério de Exclusão:

Braço I

- o Presença de sinais gerais de perigo ou malária *falciparum* grave, de acordo com as definições da OMS 2015 (i.e., dor abdominal intensa, icterícia, anemia grave, lesão renal aguda, sangramento, convulsão, hiperlactatemia)
- o Hematócrito <25% ou hemoglobina <8 g/dL na triagem
- o Infecção mista ou mono-infecção com outra espécie de *Plasmodium* detectada por microscopia
- o Presença de condições febris devido a outras doenças que não a malária (sarampo, infecção aguda do trato respiratório inferior, diarreia grave com desidratação)
- o Presença de doenças crônicas ou graves subjacentes conhecidas (isto é, doenças cardíacas, renais, hepáticas, HIV / AIDS);

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: 4.824.827

- o Para mulheres com idade fértil [18-45 anos]: teste de gravidez positivo ou amamentação
- o Recebimento de medicamentos antimaláricos nas 48 horas anteriores;
- o História de alergia ou contraindicação conhecida ao ASMQ
- o Incapaz ou pouco disposto a fazer o teste de gravidez
- o Esplenectomia prévia.

Braço II

- o Já ter sido incluído no estudo (Braço II)
- o Não ter sido testado com TR baseado em HRP2
- o Recusar a coleta de amostra biológica.

Metodologia de Análise de Dados:

Braço I

Este estudo não foi projetado principalmente para avaliar a eficácia do ASMQ per se, mas para determinar se há alguma evidência de eliminação prolongada do parasita após o ASMQ oral em pacientes com malária falciparum não complicada.

A meia-vida de liberação de parasitas ($PC \frac{1}{2}$) será estimada usando o Estimador de liberação de parasitas da WWARN. Iremos avaliar a depuração do parasita usando um método de ajuste padronizado que separa a fase de atraso inicial variável, durante a qual o parasita conta nivelar ou subir, do subsequente declínio log-linear. O declive desta fase é calculado e expresso como a meia-vida de eliminação do parasita, que é o tempo necessário para que a parasitemia caia pela metade durante o declínio log-linear. Estimativa de cálculo amostral.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base na precisão da proporção hipotética de pacientes que têm o atraso na eliminação de parasitas definido como meia-vida de declive superior a 5,5 horas (o desfecho primário). Antecipou-se que em 5% da população de pacientes será observada uma lenta eliminação dos parasitas. Para estimar isso com 10% de precisão com base no intervalo de confiança bilateral de 95%, são necessários pelo menos 83 pacientes. Para proporções observadas com 2%, 10% e 15%, o tamanho da amostra será estimado para a proporção dada com 7,3%, 13,1% e 15,3% de precisão respectivamente. Alternativamente, se a proporção verdadeira de clareador lento for 10%, 12% e 15%, o tamanho da amostra estimado de 83 tem poder de 62%, 80% e 94%, respectivamente, para detectar a diferença usando um teste exato unilateral com um nível de significância (alfa) de 5%. Assumindo que 10% dos pacientes não serão capazes de contribuir para a análise final (amostras perdidas ou danificadas), o fator de ajuste 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: 4.824.827

1,11, o que dá o número final de pacientes necessários para ser 93. Este tamanho de amostra permitirá detectar pelo menos um parasita resistente com probabilidade de 0,99 na proporção hipotetizada. O fator de ajuste para amostras perdidas foi realizado usando a equação descrita em Kirkwood e Sterne (2003) [1]. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado usando Power Analysis and Sample Size Software (PASS) versão 16 [2].

Dados categóricos

Estes serão comparados usando o qui quadrado ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. As proporções brutas serão calculadas com intervalos de confiança exatos de 95% (IC, quando relevante).

Dados contínuos

Estes serão resumidos por medianas (IQR, faixas) e médias (desvios padrão, IC95%), conforme apropriado, e incluirão a contagem de parasitas e parâmetros laboratoriais. As comparações de dados contínuos serão avaliadas usando os testes t emparelhados / não emparelhados ou os testes de classificação de sinais / Mann Whitney u, conforme apropriado.

As análises dos dados de remoção de parasitas serão realizadas com o software disponível on-line pelo WWARN - PCE.

Braço II

Estimativa de cálculo amostral

Para demonstrar a prevalência de deleção dos genes pfhrp2/3 (responsáveis pelos resultados falso-positivos do TR HRP2) nos indivíduos sintomáticos com suspeita de malária falciparum na faixa abaixo ou acima de 5%, e assumindo a prevalência de deleção de pfhrp2 de 3.2% com base em estudo anterior, necessitaríamos de no mínimo 370 participantes (divididos entre os 2 centros de estudo).

Análise dos dados:

Variáveis categóricas serão expressas em valores absolutos ou em percentagem (%) e comparados com o teste exacto de Fischer ou teste de Quiquadrado.

Variáveis contínuas serão expressas pela media ou mediana, de acordo com o padrão de distribuição de normalidade, e comparados através do teste Man—Whitney ou teste T. Intervalo de

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: 4.824.827

confiança de 95% será calculada para as proporções. Todas as análises estatísticas serão realizadas com o programa SAS (versão 9.3, SAS Institute, Cary, NC).

Desfecho Primário:

Estudar a epidemiologia clínica e molecular da infecção por malária falciparum em região endêmica da bacia amazônica brasileira, incluindo a cinética de depuração do parasita e a presença ou ausência de deleção genética do pfhrp2/3, e seu impacto na resposta terapêutica e parasitológica.

Desfecho Secundário:

Quantificar a cinética da depuração do parasita in vivo usando um estimador padronizado de depuração do parasita entre pacientes adultos com malária falciparum não complicada, tratados com ASMQ

Prevalência de mutação nos genes da pfhrp2/3 do P. falciparum entre indivíduos sintomáticos com infecção por P. falciparum

Densidade parasitaria, mensurada pela PCR quantitativa e/ou microscopia em pacientes com suspeita de pfhrp2/3 falsamente negativos

Eficácia corrigida e não corrigida por PCR de 42 dias definida como resposta clínica e parasitológica adequada (ACPR)

Tempo de clareamento da febre (ou seja, o tempo necessário para que a temperatura axilar reduza para abaixo de 37,5° C e permaneça por, pelo menos, 24 horas)

Incidência de eventos adversos e eventos adversos graves nos primeiros 42 dias

Proporção de pacientes que relatam concluir um ciclo completo de ASMQ observado sem retirada do consentimento ou exclusão do estudo devido a um evento adverso grave relacionado ao medicamento

Prevalência de mutações de Kelch13 de significado funcional conhecido

Identificação de fatores do hospedeiro que se correlacionam com a lenta eliminação do parasita

Proporção de pacientes com gametocitemia antes, durante e após o tratamento com ASMQ, avaliados na admissão, até o dia 14, estratificados pela presença de gametócitos na inscrição Sensibilidade in vitro do P. falciparum aos antimaláricos artesunatos (AS), mefloquina (MQ) e a combinação ASMQ

Avaliação do tempo de depuração in vitro do parasito P. falciparum, após incubação com AS, utilizando o ensaio de sobrevivência em estágio de anel (RSA)

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: 4.824.827

Tamanho da amostra (total e neste Centro): 463

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar a epidemiologia clínica e molecular da infecção por malária falciparum em região endêmica da bacia amazônica brasileira, incluindo a cinética de depuração do parasita e a presença ou ausência de delação genética do pfhrp2/3, e seu impacto na resposta terapêutica e parasitológica.

Objetivo Secundário:

- Quantificar a cinética da depuração do parasita in vivo usando um estimador padronizado de depuração do parasita entre pacientes adultos com malária falciparum não complicada, tratados com ASMQ;
- Estimar a prevalência de mutação nos genes da pfhrp2/3 do P. falciparum entre indivíduos sintomáticos com infecção por P. falciparum;
- Mensurar a densidade parasitaria, mensurada por- ela PCR quantitativa e/ou microscopia em pacientes com suspeita de pfhrp2/3 falsamente negativos;
- Mensurar a eficácia clínica e parasitológica do comprimido ASMQ FDC em pacientes com 18 anos ou mais de idade, portadores de malária falciparum não complicada, determinando a proporção com falha no tratamento precoce, falha clínica tardia, falha parasitológica tardia ou resposta clínica e parasitológica adequada como indicadores de eficácia;
- Diferenciar recrudescência de nova infecção por análise por reação em cadeia da polimerase (PCR);
- Avaliar a segurança e tolerabilidade dos comprimidos ASMQ FDC;
- Avaliar as taxas de clareamento da febre dos comprimidos ASMQ FDC;
- Avaliar a disseminação de marcadores genéticos da artemisinina (como as mutações Kelch13) e a resistência a medicamentos parceiros;
- Medir a incidência e a duração do transporte de gametócitos em pacientes com malária sensível e antimalárica antes e após o tratamento com ASMQ;
- Avaliar a sensibilidade in vitro do P. falciparum aos antimaláricos artesunatos, mefloquina e a combinação ASMQ;
- Avaliar o tempo de depuração in vitro do parasito P. falciparum, após incubação com AS, utilizando o ensaio de sobrevivência em estágio de anel (RSA).

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: 4.824.827

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Os riscos do protocolo são inerentes aos procedimentos que ele propõe:

- coleta de sangue pode gerar certo desconforto no momento da coleta (dor, vermelhidão, área arroxeadada após coleta)
- tratamento com ASMQ (no caso do Braço I): desconfortos previstos em bula podem ocorrer, como náusea, vômitos, tontura
- internação: desconforto pela permanência no hospital por três dias e múltiplas coletas de sangue.

Todos os esforços serão feitos pela equipe do estudo de modo a minimizar esses riscos e desconfortos.

BENEFÍCIOS:

Não existe benefício direto para o participante de pesquisa.

Em relação ao Braço I, o participante pode sentir-se melhor por causa do tratamento com ASMQ e pelo monitoramento de perto de sintomas clínicos e exames laboratoriais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresentado é um estudo observacional, prospectivo, com dois braços; o primeiro objetiva a avaliação da cinética da eliminação parasitária in vivo e in vitro e da presença de polimorfismos genéticos associados à diminuição do tempo de clareamento do *P. falciparum* em pacientes adultos, hospitalizados com malária aguda não complicada, tratados com comprimidos ASMQ FDC. O segundo braço do estudo visa estimar a prevalência de mutações na proteína pfhrp2/3 do *P. falciparum*.

É uma pesquisa relevante, de extremo interesse no contexto epidemiológico brasileiro. Bem fundamentada, com metodologia detalhada e definição clara dos riscos e benefícios resultantes da pesquisa. Haverá envio de amostras biológicas para o exterior.

Trata a presente de resposta às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado n. 4.602.337, de 19/03/2021.

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

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: 4.824.827

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram as seguintes pendências apontadas no Parecer Consubstanciado n. 4.602.337, de 19/03/2021:

1) Todos os Termos (TCLE e TCLE responsável legal e TALE) devem ser revistos. Existem trechos que a linguagem está muito técnica, o que pode dificultar a compreensão do participante do estudo. Exemplos: "testes que falsamente deem negativo" (falso-negativos), "teste rápido", "número de protozoários no sangue", "prevalência e proteína específica do P. falciparum".

RESPOSTA: Todos os termos foram revisados e suas novas versões encontram-se nessa submissão em dois formatos: em pdf as versões atuais finais e em doc (word) as versões com controle de alteração a partir do documento da submissão inicial.

CONCLUSÃO: Pendência atendida.

2) A carta que consta a aprovação da parceria estrangeira e que receberá as amostras enviadas não está nos moldes da Resolução n. 292/1999 do Conselho Nacional de Saúde, disponível no CEP-INI para consulta caso necessário.

RESPOSTA: As cartas foram anexadas em duas versões: Letter of Support WSI_Portuguese e Letter of Support WSI_English.

CONCLUSÃO: Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

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: 4.824.827

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1654069.pdf	14/06/2021 15:02:56		Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencia.doc	14/06/2021 15:02:36	Mariana Simão Xavier	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencia.pdf	14/06/2021 15:01:55	Mariana Simão Xavier	Aceito
Outros	Letter_of_Support_WSI_Portuguese.pdf	07/06/2021 14:58:43	Mariana Simão Xavier	Aceito
Outros	Letter_of_Support_WSI_English.pdf	07/06/2021 14:58:30	Mariana Simão Xavier	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_braco2_v1_1_07_06_21.pdf	07/06/2021 14:56:52	Mariana Simão Xavier	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_braco2_v1_1_07_06_21.docx	07/06/2021 14:56:42	Mariana Simão Xavier	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_resp_legal_braco2_v1_1_07_06_21.pdf	07/06/2021 14:56:25	Mariana Simão Xavier	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_resp_legal_braco2_v1_1_07_06_21.docx	07/06/2021 14:56:11	Mariana Simão Xavier	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_braco2_v1_1_07_06_21.pdf	07/06/2021 14:55:57	Mariana Simão Xavier	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_braco2_v1_1_07_06_21.docx	07/06/2021 14:55:47	Mariana Simão Xavier	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_braco1_v1_1_07_06_21.pdf	07/06/2021 14:55:28	Mariana Simão Xavier	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_braco1_v1_1_07_06_21.doc	07/06/2021 14:55:04	Mariana Simão Xavier	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_23_02_21.pdf	23/02/2021 16:36:30	Mariana Simão Xavier	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: 4.824.827

Outros	APPENDIX_schedules_activities_15_01_21.docx	23/02/2021 12:55:15	Mariana Simão Xavier	Aceito
Outros	Declaracao_Dados_Coletados.pdf	23/02/2021 12:54:45	Mariana Simão Xavier	Aceito
Declaração de concordância	declaracao_cumpromisso_legislacao_brasileira_21_20.pdf	23/02/2021 12:53:50	Mariana Simão Xavier	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_Biorrepositorio.pdf	23/02/2021 12:51:09	Mariana Simão Xavier	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Anuencia_UNIFESP.pdf	23/02/2021 12:50:47	Mariana Simão Xavier	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Anuencia_SES_RR.pdf	23/02/2021 12:50:37	Mariana Simão Xavier	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Anuencia_IOC.pdf	23/02/2021 12:50:08	Mariana Simão Xavier	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_v1_22_02_21.docx	23/02/2021 12:47:36	Mariana Simão Xavier	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_v1_22_02_21.pdf	23/02/2021 12:47:21	Mariana Simão Xavier	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Julho 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