



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MARCADORES PRECOCES DE COAGULAÇÃO EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL ASSOCIADO AO ÁCIDO TRANEXÂMICO

Pesquisador: INGRIDI DE SOUZA SENE

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniente com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;);

Versão: 4

CAAE: 38134120.9.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.605.058

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_1613701.pdf, de 12/02/2021), Projeto Detalhado (ProjetoIV.pdf, de 12/02/2021), Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infecciosa, global e grave, causada por parasitos do gênero Leishmania, que se não diagnosticada e tratada pode ser fatal. A LV apresenta manifestações clínicas pouco específicas, semelhantes a muitas outras doenças não sendo a clínica sozinha capaz de firmar diagnóstico na maioria dos casos, tornando-se necessário a realização de exames laboratoriais para confirmação do diagnóstico e identificar indivíduos que necessitam de tratamento. A LV, dada a sua incidência e alta letalidade (7 a 13,3%) é considerada uma doença grave. Os fatores de riscos para o óbito em pacientes com LV não são suficientemente conhecidos, mas as infecções bacterianas e os distúrbios de coagulação tem sido identificado como os mais importantes preditores do mal prognóstico. Sintoma hemorrágico é o principal sintoma clínico da Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), características que foram observadas em estudos

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 4.605.058

com sepse e LV, os quais identificaram correlação com o aumento das citocinas inflamatórias IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α . Estudos que identificam biomarcadores de gravidade para este desfecho são precários e faz-se necessário para melhorar a terapias preventivas de desfecho grave associado a CIVD assim como a avaliação do uso do ácido tranexâmico em pacientes com LV.

HIPÓTESE

Espera-se identificar marcadores precoce de coagulação para o tratamento de CIVD nos pacientes com LV mediante a intervenção do fármaco ácido tranexâmico que tem ações benéficas na fibrinólise, na função das plaquetas e na síndrome inflamatória sistêmica, uma vez que estudos experimentais mostraram que o ácido tranexâmico produz resultados satisfatórios envolvendo pacientes com possibilidades de sangramento. Assim, a eficácia da terapêutica do fármaco no tratamento da diátese hemorrágica em questão, a CIVD, poderá apresentar uma significativa vantagem em pacientes com gravidade para a LV.

METODOLOGIA (retirada do próprio projeto)

O estudo será desenhado a partir da locação de pacientes com Leishmaniose visceral para um grupo controle, no qual será realizada a terapêutica antiparasitária habitual e, um grupo teste, com intervenção comparativa, no qual será realizada a terapêutica antiparasitária tradicional somada à abordagem anti-coagulativa e anti-fibrinolítica (MARÇO/JULHO 2021). A razão de alocação será de 1:1. Além disso, devido à carência de estudos acerca da coagulação na leishmaniose visceral, as variáveis coletadas na linha de base também serão analisadas transversalmente, na forma de estudo clínico-epidemiológico descritivo e analítico. A população fonte serão pacientes do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela – IDTNP, com diagnóstico confirmado por pesquisa direta e/ou cultura de amastigotas para leishmaniose visceral no momento da pesquisa. O desfecho primário a ser estudado é a alteração nos níveis de biomarcadores do processo de coagulação, fibrinólise e inflamação. Dado que essas moléculas, quando medidas isoladamente, possuem baixa sensibilidade e especificidade, temos particular interesse no escore diagnóstico de coagulação intravascular disseminada preconizado pela International Society of Thrombosis and Hemostasis. Utilizando o escore diagnóstico de coagulação intravascular disseminada preconizado pela International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH), o desfecho primário a ser estudado será as alterações nos níveis de biomarcadores do processo de coagulação, fibrinólise e inflamação com identificação do escore de CIVD. Serão variáveis de desfecho secundário: • Análise dos níveis de biomarcadores diante da utilização ou não do ácido tranexâmico. • Expressão de fator tecidual em monócitos:

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 4.605.058

reconhecidamente a molécula-chave desencadeadora da via extrínseca da coagulação. Sua expressão em monócitos ajuda a explicar a ligação entre os eixos coagulativo e inflamatório. Assim, um dos desfechos analisados será a proporção (%) de monócitos expressando fator tecidual. • Concentração de marcadores imuno inflamatórios:

particularmente, serão considerados como representantes da resposta inflamatória sistêmica os níveis séricos de interleucina-6 e proteína C-reativa (mg/dL). • Número de casos de pacientes com surgimento de sangramento ou trombose durante o tratamento. • Frequência de efeitos colaterais diversos. Serão variáveis de desfecho secundário: • Análise dos níveis de biomarcadores diante da utilização ou não do ácido tranexâmico. • Expressão de fator tecidual em monócitos: reconhecidamente a molécula-chave desencadeadora da via extrínseca da coagulação. Sua expressão em monócitos ajuda a explicar a ligação entre os eixos coagulativo e inflamatório. Assim, um dos desfechos analisados será a proporção (%) de monócitos expressando fator tecidual. • Concentração de marcadores imuno inflamatórios: particularmente, serão considerados como representantes da resposta inflamatória sistêmica os níveis séricos de interleucina-6 e proteína C-reativa (mg/dL). • Número de casos de pacientes com surgimento de sangramento ou trombose durante o tratamento. • Frequência de efeitos colaterais diversos. Variáveis que serão analisadas - Epidemiológicas: dados demográficos, idade, sexo e procedência; - Grau indicador de fibrinólise: D-dímero, plaquetas, INR, fibrinogênio; - Citocinas pró-inflamatórias: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF e IL-12p70; - Manifestações hematológicas na leishmaniose visceral; - Coagulação Intravascular Disseminada e probabilidade de morte; - Fator tecidual em monócitos; - Proteína C-reativa. Os participantes serão subdivididos em dois grupos: • Grupo 1, no qual os pacientes serão manejados seguindo os protocolos vigentes de calazar adotados no hospital. • Grupo 2, no qual os pacientes, além do tratamento convencional, receberão abordagem específica do eixo coagulativo-fibrinolítico com ácido tranexâmico. Assim, serão aplicadas por infusão venosa lenta diária, por 8 dias (D0-D7), a medicação será ajustada individualmente por paciente. (abr/jul21

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Participarão do estudo: indivíduos de qualquer faixa etária, ambos os sexos, com os sintomas prevalentes de febre, perda substancial de peso e esplenomegalia e/ou hepatomegalia, não tratados de LV, admitidos no IDTNP durante o período correspondente à pesquisa até atingir o número de pessoas desejadas com hipótese diagnóstica de LV que atenda a definição estabelecida no item 7.5.1.1.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do estudo os indivíduos que: Não aceitem fazer uso da medicação em estudo

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 4.605.058

com ácido tranexâmico. Estarem fazendo uso de algum medicamento anticoagulante ou antiplaquetário no momento de admissão. Diagnóstico recente ou história de trombose em qualquer sítio vascular. Paciente sabidamente portador de distúrbios da hemostasia congênitos ou adquiridos. Pacientes coinfectados LV/HIV com sorologia confirmada para HIV. Pacientes com recidiva de LV. Necessidade de diálise, cirurgia ou procedimento invasivo. Hipersensibilidade conhecida ou suspeitada a qualquer medicamento do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os biomarcadores da coagulação, fibrinólise e inflamação em pacientes com leishmaniose visceral tratados com ácido tranexâmico.

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil coagulativo, fibrinolítico e inflamatório precoces de pacientes em tratamento para leishmaniose visceral.

Determinar a frequência e evolução de CIVD em pacientes com leishmaniose visceral a partir de escore diagnóstico específico de CIVD.

Aferir a expressão e evolução de fator tecidual em monócitos retirados de amostras do sangue periférico de pacientes com leishmaniose visceral.

Verificar a correlação dos níveis do fator tecidual com os níveis de citocinas pró-inflamatórias e com a intensidade da reação de fase aguda.

Identificar os efeitos do ácido tranexâmico sobre a coagulação, fibrinólise e inflamação de pacientes com leishmaniose visceral.

Aferir o potencial prognóstico dos marcadores de coagulação, fibrinólise e terapia com ácido tranexâmico dos pacientes com leishmaniose visceral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O calazar é doença potencialmente grave e o tratamento seguirá as orientações do seu médico. A sua participação nesta pesquisa oferece riscos pequenos. O desconforto local na coleta de medula óssea será contornado com avaliação diária e se a dor for persistente, será administrado analgésico. O desconforto durante a coleta de sangue, será contornado com avaliação cautelosa da rede venosa favorável e com a utilização dos materiais adequados, conforme faixa etária e

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 4.605.058

condição do paciente, garantindo assim qualidade e segurança na assistência prestada. Os riscos relacionados à coleta de sangue e de medula óssea são a dor local e a eventualidade de formação de hematomas locais. Nestes casos a equipe médica está preparada para oferecer os cuidados para reduzir a dor e o desconforto. Ressalte-se que estes procedimentos fazem parte da assistência ao paciente com calazar e que o pesquisador solicitará que uma alíquota adicional de 2 mL de sangue e 1 mL de medula óssea seja colhida no mesmo momento da coleta de material biológico solicitado pelo médico assistente, para evitar maior sofrimento. A punção de medula óssea não será realizada com a finalidade exclusiva da pesquisa e, caso o médico assistente não indique o exame, o indivíduo não será consideração elegível. Infecções por microorganismos raramente poderão acontecer e nestes casos, o tratamento antimicrobiano será prontamente instituído. O uso da medicação ácido tranexâmico faz parte do rol de medicamentos utilizados em pacientes com LV desta instituição quando necessário, e a medicação tem como objetivo minimizar possíveis sangramentos que a doença pode causar. Embora a administração da droga envolva riscos de formação de trombos, um amplo número de estudos evidencia que para pacientes com grande chance de sangramento os benefícios se sobrepõem aos riscos, no entanto, a droga não será administrada aos pacientes que tiverem história previa trombose venosa.

BENEFÍCIOS

Você não terá benefício pessoal por participar desta pesquisa, mas estará contribuindo para O estudo oferece a possibilidade de contribuir com melhorar o conhecimento científico das manifestações do Calazar e as alterações que ele provoca nas formas de defesa do corpo. O participante da pesquisa será assistido por uma equipe de saúde durante o período de internação e serão realizadas avaliações clínicas e laboratorial e todo suporte técnico e social necessário serão oferecidos de forma a melhorar a qualidade de vida durante o seu acompanhamento hospitalar. Os participantes do estudo não terão nenhum benefício financeiro por participar desta pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Número de participantes incluídos no Brasil: 40

Previsão de início do estudo: 31/03/2021

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 4.605.058

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:

No Parecer anterior foram citadas as seguintes pendências:

1-Detalhar o cronograma nas Informações Básicas do Projeto. PENDÊNCIA SANADA. O cronograma não está detalhado na plataforma nas informações básicas. No projeto, o cronograma encontra-se descrito por semestre.

2-NO TALE E TCLE:

a) Esclarecer todos os riscos no e as formas de contorná-los, como descrito no arquivo Informações básicas do Projeto.

PENDÊNCIA SANADA.

b) Solicita-se garantir no TCLE, de forma clara e afirmativa, o ressarcimento das despesas tidas pelo participante da pesquisa e de seu acompanhante em decorrência de sua participação na pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.21 e IV.3.

PENDÊNCIA SANADA.

c) 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. PENDÊNCIA SANADA

d) OBSERVAR A JUSTIFICATIVA PARA MANTER AS AMOSTRAS. Reconsiderar o período de armazenamento das amostras de sangue e de medula óssea. Se essas forem armazenadas por um período maior do que cinco anos, há a necessidade de informação do biobanco utilizado para armazenamento. Resposta: " As amostras de sangue e outras que serão guardadas no Laboratório de Leishmaniose por cinco anos só serão utilizadas para estudos futuros com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí. O sigilo sobre as informações particulares de cada pessoa que participou da pesquisa será mantido.". PENDÊNCIA SANADA.

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 4.605.058

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação protocolo de pesquisa.

Solicita-se que seja enviado ao CEP/UFPI/CMPP o relatório parcial e o relatório final desta pesquisa. Os modelos encontram-se disponíveis no site: <http://ufpi.br/cep>

1* Em atendimento as Resoluções CNS nº 466/2012 e 510/2016, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar ao CEP RELATÓRIOS PARCIAIS (semestrais) e FINAL. O relatório deve ser enviado pela Plataforma Brasil em forma de “notificação”;

2* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como EMENDA. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a/s modificação/ões.

3* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

4* O Comitê de Ética em Pesquisa não analisa aspectos referentes a direitos de propriedade intelectual e ao uso de criações protegidas por esses direitos. Recomenda-se que qualquer consulta que envolva matéria de propriedade intelectual seja encaminhada diretamente pelo pesquisador ao Núcleo de Inovação Tecnológica da Unidade.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1613701.pdf	12/02/2021 08:59:25		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoIV.pdf	12/02/2021 08:58:54	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Parecer Anterior	TCLEAdultorespostaCEP.pdf	12/02/2021 08:58:32	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 4.605.058

Parecer Anterior	RespostaparecerCEPFEV21.pdf	12/02/2021 08:58:13	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE12a17DF21.pdf	12/02/2021 08:56:06	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE6a11DF21.pdf	12/02/2021 08:55:54	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECriancaDF21.pdf	12/02/2021 08:55:43	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEAdultoDF21.pdf	12/02/2021 08:55:30	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Outros	InstrumentoDePesquisall.pdf	17/12/2020 18:45:13	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Cronograma	Cronogramal.pdf	10/11/2020 10:56:06	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Outros	CurriculoLK.pdf	07/11/2020 20:34:25	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Outros	CVLattesISS.pdf	07/11/2020 20:33:51	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Declaração de concordância	TermoConfidencialidade.pdf	17/09/2020 09:53:57	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Outros	CurriculoCH.pdf	17/09/2020 09:50:52	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	EncaminhamentoCEPdoc.pdf	17/09/2020 09:49:46	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	16/09/2020 15:58:22	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	10/09/2020 16:21:40	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaraDeInstituicao.pdf	10/09/2020 16:20:37	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaraDePesquisador.pdf	10/09/2020 16:15:21	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 4.605.058

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

TERESINA, 22 de Março de 2021

Assinado por:

**Raimundo Nonato Ferreira do Nascimento
(Coordenador(a))**

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

Bairro: Ininga

CEP: 64.049-550

UF: PI

Município: TERESINA

Telefone: (86)3237-2332

Fax: (86)3237-2332

E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br