

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

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

Pesquisador: INGRID 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: 6

CAAE: 38134120.9.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.908.238

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas do documento contendo as Informações Básicas sobre o projeto de Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2075871_E2.pdf de 15/01/2023) e do Projeto Detalhado.

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 (CID), características que foram observadas em estudos

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.908.238

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 CID 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 CID 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 CID, poderá apresentar uma significativa vantagem em pacientes com gravidade para a LV.

METODOLOGIA

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. 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.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.908.238

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.

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:

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.908.238

- 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 sete dias (D1-D7), a medicação será ajustada individual

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Participação do estudo: indivíduos de qualquer faixa etária, ambos os sexos, que apresentem sintomatologia sugestiva de LV, com febre, aferida ou relatada, associada a esplenomegalia, não tratados para LV, e que tenha diagnóstico de LV confirmado por um ou mais dos seguintes exames laboratoriais com resultado positivo: pesquisa direta de amastigotas ou cultura de promastigotas a partir do aspirado de medula óssea, amplificação da região conservada do k-DNA de Leishmania de aspirado da medula óssea ou sangue periférico ou teste imunocromatográfico rápido baseado no antígeno rK39.

Concordância para participar de forma voluntária e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

No caso de pacientes entre seis e 17 anos de idade, além do consentimento do pai/mãe ou responsável legal, fez-se, também, necessário o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do estudo os indivíduos que:

Estejam 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.

Necessidade de diálise, cirurgia ou procedimento invasivo.

Hipersensibilidade conhecida ou suspeitada a qualquer medicamento do estudo.

História recente ou pregressa de convulsões.

História de dengue ou de infecção pelo Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavírus 2 (vírus SARS-CoV-2) nos últimos 30 dias.

Ter recebido tratamento específico anti-Leishmania nos últimos 90 dias.

Ter recebido antifibrinolítico nas últimas 48 horas ou hemoderivados nos últimos 15 dias (360

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.908.238

horas).

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

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

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

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

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

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

A pesquisa oferece riscos mínimos aos participantes, como desconforto local, visto que para realizar a pesquisa haverá necessidade de retirada de pequeno volume de sangue diariamente da veia, como se faz rotineiramente durante o acompanhamento dos pacientes com leishmaniose visceral, independentemente de que estejam ou não participando de um projeto de pesquisa. O desconforto local será contornado com avaliação cautelosa da rede venosa favorável e com a utilização dos materiais adequados, conforme faixa etária e condição do paciente, garantindo assim qualidade e segurança na assistência prestada. Sobre o medicamento ácido tranexâmico:

Apesar de rotineiramente utilizado na profilaxia e tratamento de hemorragias, possui um risco teórico de aumento na frequência de eventos vaso-oclusivos e tromboembólicos. De fato, alguns estudos em animais mostraram aumento no risco de trombose de modo dose-dependente. Um fator adicional de risco seria o fato de que o fenótipo de coagulação intravascular disseminada característico da sepse é o de fibrinólise-suprimida, o que leva à hipótese de que uma droga

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 5.908.238

antifibrinolítica aumentaria a formação de trombos e agravaria o dano multissistêmico.

Entretanto, alguns achados falam contra essa hipótese:

- Múltiplas meta-análises falharam em mostrar um risco aumentado de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda ou tromboembolismo com ácido tranexâmico em relação ao placebo, em diversos contextos clínicos de uso, como pós-traumatismo, cirurgia ortopédica e procedimentos obstétricos). Em outras palavras, apesar do risco teórico, não há evidência clínica de que o uso de ácido tranexâmico seja efetivamente pró-trombótico.
- Por ser uma repercussão dose-dependente, alguns estudos em animais sépticos só encontraram efeitos deletérios do ácido tranexâmico em doses muito altas, claramente suprafarmacológicas, o que sugere que a janela terapêutica desse fármaco seja ampla, e o risco de trombose não seja significativo nas doses tipicamente utilizadas.
- Pacientes com leishmaniose visceral tipicamente morrem de sangramento, de modo que o relato de tromboes é escasso na literatura e pouco encontrado na prática clínica. É possível que o perfil de coagulação intravascular disseminada da leishmaniose visceral seja diferente daquele característico da sepse (fibrinólise suprimida).

Entretanto, apesar do risco teórico, medidas de proteção contra esse risco incluem:

- Exclusão de pacientes com risco pró-trombótico, como aqueles com história prévia de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar.
- Utilização concomitante de heparina, o que balanceia parcialmente o efeito pró-trombótico do ácido tranexâmico.
- Monitorização diária da hemostase. Além do possível efeito pró-trombótico, um segundo efeito colateral do ácido tranexâmico é o aumento no risco de crises convulsivas, um efeito provavelmente relacionado à inibição de receptores GABAA. Esse efeito foi descrito apenas no contexto do pós-operatório de cirurgia cardíaca, com frequência desconhecida, e não foi evidenciado em outros contextos clínicos.

Desse modo, a exclusão de pacientes com histórico epilético é provavelmente medida suficiente de proteção contra esse risco.

BENEFÍCIOS

O estudo oferece a possibilidade de contribuir com conhecimento científico dos mecanismos clínicos e imunológicos e identificar biomarcadores que podem estar relacionados com as diferentes formas clínicas da leishmaniose visceral, principalmente aos pacientes tratados que,

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.908.238

mesmo tratados, sangram e chegam ao óbito.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

EMENDA 2

Justificativa: A emenda apresentada propõe alterações no projeto detalhado. As principais alterações, conforme a pesquisadora responsável são:

"A emenda atual objetiva deixar a execução do projeto mais clara, com a padronização de dose única de da medicação do estudo (ácido tranexâmico) para crianças, adolescentes e adultos baseadas no peso corpóreo em quilogramas e com a diminuição do tempo de tratamento de sete para somente um dia, visto que há respaldo na literatura recente que um dia de tratamento melhorou prognóstico de sangramento em crianças com sepse. Além disso, foram ajustados critérios de exclusão e inclusão, assegurando uma maior segurança para evitar confundidores na análise dos dados e mantendo a segurança clínica do paciente. Não houve alterações nos objetivos do estudo, na metodologia aplicada e nem o acréscimo de centros participantes. Não houve quebra ou alteração significativa do estudo original aprovado."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram localizados óbices éticos nas alterações propostas pela emenda.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, 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 da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2075871_E2.pdf	15/01/2023 18:47:47		Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA_02_EMENDA_15_01_	15/01/2023	INGRIDI DE SOUZA	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.908.238

Outros	3.pdf	18:41:01	SENE	Aceito
Outros	BROCHURA_COM_EMENDA_15_01_23.pdf	15/01/2023 18:31:23	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA_EMENDA.pdf	04/07/2022 13:18:40	INGRIDI DE SOUZA SENE	Aceito
Outros	BROCHURA_COM_EMENDAS.pdf	04/07/2022 13:17:45	INGRIDI DE SOUZA SENE	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
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	INGRIDI DE SOUZA	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.908.238

Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	15:58:22	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

BRASILIA, 27 de Fevereiro de 2023

Assinado por:
Laís Alves de Souza Bonilha
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br