



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fisiopatologia da intolerância ao esforço físico na COVID longa: investigação integrada de mecanismos cardiorrespiratórios, musculares, metabólicos e neurológicos

Pesquisador: Rudolf Oliveira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 69858623.3.0000.5505

Instituição Proponente: Disciplina de Pneumologia da UNIFESP

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E
TECNOLOGICO-CNPQ
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA, INOVACOES E COMUNICACOES

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.435.797

Apresentação do Projeto:

Número do Parecer: 6.310.832

DADOS DO PARECER

Projeto CEP/UNIFESP n: 0462/2023

Projeto de Doutorado do/a/e Ana Carolina Bombardi Duarte

Orientador/a/e: Professor/a/e Doutor/a/e Rudolf Oliveira

Equipe de pesquisa: Eloara V. M Ferreira A. S. Campos, Bruno Moreira Silva, Priscila C. Abreu Sperandio, Maria José da Silva Fernandes, Helga Cristina Almeida da Silva, Mariz Vainzof, Claudia Ferreira da Rosa Sobreira, Thúlio Marquez Cunha, Guilherme Henrique Martins de Souza, João Paulo Finotti Fonseca, Eduardo Lourenço Cilli.

Projeto vinculado ao Departamento de Medicina, Campus São Paulo Escola Paulista de Medicina, Unifesp.

-As informações elencadas nos campos "apresentação do projeto", "objetivo da pesquisa", "avaliação dos riscos e benefícios", e "considerações sobre os termos de apresentação obrigatória" foram retiradas do

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

CEP: 04.023-900

E-mail: cep@unifesp.br



arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2059252.pdf), do projeto de pesquisa reformulado, do TCLE corrigido e da carta de respostas submetidos em 18/10/2023.

APRESENTAÇÃO:

A COVID longa é uma nova síndrome definida pela persistência de sintomas após 4 semanas do início do quadro infeccioso agudo, na ausência de replicação viral. Dentre os principais sintomas destacam-se dispneia e fadiga crônica, os quais resultam em graus variados de intolerância ao exercício, um reconhecido preditor de baixa qualidade de vida e morbimortalidade. Entretanto, os mecanismos e disfunções relacionadas à persistência dos sintomas crônicos e intolerância ao exercício, permanecem desconhecidos. Na maior parte dos casos com avaliações clínicas e exames complementares convencionais sem evidências de sequelas pulmonares ou cardiovasculares. Sendo o objetivo do presente estudo investigar de maneira integrada mecanismos fisiopatológicos potencialmente envolvidos na geração de dispneia, fadiga e intolerância ao esforço físico em pacientes com COVID longa. Diante de novas evidências da literatura e da similaridade da COVID longa com a encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crônica, é plausível supor que talvez a causa mais comum e relevante dos sintomas descritos seja a redução da pressão de enchimento atrial direito, o que é conhecido como disfunção de pré-carga ventricular direita. Sendo o principal mecanismo fisiopatológico a redução do tônus simpático periférico e como consequência direta a redução do débito cardíaco e da capacidade aeróbia. Existem diversos testes válidos e reprodutíveis na literatura científica para investigação de dispneia, desde testes com baixo nível de complexidade a testes de alta complexidade, que englobam registros de múltiplas variáveis respiratórias, cardiovasculares, hematológicas e metabólicas. Neste contexto, o método diagnóstico presente no atual estudo, e considerado padrão ouro, é o teste de exercício cardiopulmonar invasivo (i.e., invasive cardiopulmonary exercise testing; iCPET) que combina a avaliação hemodinâmica pulmonar invasiva ao teste de exercício cardiopulmonar. Ainda, na tentativa de compreender os mecanismos subjacentes ao déficit de extração periférica de O₂, utilizaremos análise metabolômica de amostras de sangue coletado durante o iCPET, para interpretar vias relacionadas à disfunção mitocondrial. E coletaremos tecido muscular por biópsia para condução de análises histológicas, histoquímicas e funcionais. Por fim, é possível que uma parcela de pacientes com COVID longa talvez apresente pré-carga e extração periférica de O₂ preservados, sugerindo então que alterações no sistema nervoso central possam ter papel predominante na geração de sintomas e intolerância ao exercício físico. Portanto, também

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

utilizaremos testes de cognição, controle motor e fadigabilidade, bem como analisaremos o padrão ventilatório durante o iCPET para interpretar a contribuição de mecanismos neurológicos para a geração de sintomas/intolerância ao esforço físico na COVID longa.

HIPÓTESE:

A hipótese principal do projeto é que os sintomas e a intolerância ao esforço de pacientes com COVID longa sejam principalmente determinados por redução do tônus simpático para veias periféricas. Logo há redução da vasoconstrição simpática, retenção de volume sanguíneo nos membros inferiores e, consequentemente, redução do retorno venoso e enchimento do átrio direito (i.e., redução da pré-carga) durante o exercício físico. A redução da pré-carga provavelmente reduz o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo muscular, reduzindo a oferta de O₂ aos músculos estriados esqueléticos envolvidos no exercício físico. Neste cenário, a piridostigmina, um fármaco com ação parassimpatomimética periférica por inibição da acetilcolinesterase, resultaria de forma indireta no aumento da liberação de norepinefrina e maior vasoconstrição periférica, com consequente aumento do retorno venoso (pré-carga), em analogia à evidência científica atual em síndrome de fadiga crônica [5]. No entanto, apesar de acreditarmos que boa parte dos pacientes com COVID longa possa apresentar déficit de pré-carga, reconhecemos que provavelmente estes mesmos pacientes talvez apresentem outras deficiências associadas, incluído déficit de extração de O₂ e alterações neurológicas. Reconhecemos também que parte dos pacientes talvez não tenha déficit de pré-carga, então talvez déficit de extração e/ou déficit neurológico sejam mais relevantes. Portanto, incluímos no projeto análise integrada de mecanismos cardiopulmonares, metabólicos e neurológicos na tentativa de cobrir diversas possibilidades potencialmente envolvidas na fisiopatologia dos sintomas e intolerância ao exercício física da COVID longa.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Investigar a disfunção de pré-carga ventricular direita durante o exercício físico e a sua relação com disfunção do ramo simpático do sistema nervoso autônomo.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Investigar falha na extração periférica de oxigênio durante o exercício físico e a sua relação com miopatia de músculos estriados esqueléticos; e se alterações no sistema nervoso central estão relacionadas com a cognição, o controle motor, a fadigabilidade e o controle da ventilação destes

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o/a/e pesquisador/a/e declara:

"Todo procedimento e/ou intervenção possui riscos inertes a sua realização, no presente estudo serão realizados procedimentos não invasivos, invasivos e aplicação de questionários. Abaixo listamos potenciais riscos de cada teste a ser realizado:

6.1 Procedimentos não invasivos:

- Questionários para avaliação de sintoma e Testes de avaliação da cognição: constrangimento do paciente durante a aplicação, quebra de sigilo na manipulação dos dados.
- Prova de função pulmonar e testes de pressões inspiratória e expiratória máximas: tosse, piora transitória da dispneia, precordialgia/angina, lipotímia, queda da própria altura e pré-síncope/síncope;
- Teste de fadigabilidade e preensão manual: dor nas mãos, adinamia e fraqueza/astenia.
- Testes autonômicos: hipotensão, palpitações, precordialgia/angina, lipotímia, desequilíbrio, queda da própria altura e pré-síncope/síncope;
- Teste de equilíbrio corporal: lipotímia, pré-síncope/síncope, desequilíbrio e queda da própria altura.

6.2 Procedimentos invasivos:

- Teste cardiopulmonar de exercício invasivo (iCPET): dor, hematomas e sangramentos nos locais de punção dos cateteres, trombose local ou à distância, infecção no local da punção, lesão vascular, ocorrência de palpitações (arritmia) transitórias, precordialgia/angina, lipotímia, pré-síncope/síncope e cansaço desproporcional ao nível do esforço realizado durante o exame
- Coleta de sangue: dor local, sangramento, hematomas e quebra de sigilo na manipulação dos dados;
- Biópsia muscular incisional: dor, eritema, sangramento e edema local são os mais frequentes. Pode ocorrer ainda infecção local e hematomas. Uma cicatriz de aproximadamente 5 a 7cm de largura é esperada após cicatrização do procedimento, no local da biópsia.
- Riscos relacionados à cicatrização: Rompimento de sutura, deiscência de ferida operatória, formação de quelóide e manchas hiperocrômicas locais, cicatrização tardia.
- Riscos relacionados à anestesia:

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

- Bloqueio neurovascular (regional): alergia, anafilaxia, hematoma, parestesia local, paresia transitória, náuseas e vômitos, prurido e dor no local de punção.
- Bloqueio Raquimedular: alergia, anafilaxia, hematoma, cefaleia, parestesia local, paresia transitória, cefaleia, retenção urinária, hipotensão, náuseas, vômitos, hipotensão, retenção urinária, prurido e dor no local de punção.
- Anestesia venosa geral: alergia, anafilaxia, hematoma, cefaleia, náuseas, vômitos, hipotensão, dispneia/depressão respiratória, retenção urinária, prurido e dor no local de punção.

6.3 Questionários e dados:

- Aplicação de questionários (dispneia, fadiga crônica, ansiedade/depressão, cognição e qualidade de vida): constrangimento do paciente durante a aplicação de questionários e quebra de sigilo na manipulação dos dados;
- Análise dos dados do cateterismo cardíaco direito de esforço: quebra de sigilo durante a avaliação dos dados hemodinâmicos e caracterização do perfil hemodinâmico;
- Análise dos dados da coleta sanguínea: quebra de sigilo na manipulação dos dados;

Espera-se que os resultados obtidos por esta proposta sejam úteis para elucidar os mecanismos envolvidos na intolerância ao exercício dos pacientes com COVID longa, além de contribuir com novas perspectivas de tratamento, visto que a piridostigmina, testada neste projeto, é um medicamento barato, acessível, com efeitos colaterais relativamente brandos e controláveis. Adicionalmente, as técnicas utilizadas no presente projeto são realizadas em poucos centros mundiais, sendo a formação de novos pesquisadores e cientistas, médicos e não médicos, um importante avanço para a disseminação do conhecimento adquirido."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TIPO DE ESTUDO: prospectivo

LOCAL: Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE), UNIFESP

PARTICIPANTES: 140 participantes

CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

Indivíduos adultos, de ambos os sexos, com sintomas persistentes após 3 meses da infecção

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

confirmada por COVID-19

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

Pacientes que não consigam pedalar para a correta realização do iCPET, seja por limitação neuromuscular ou osteomuscular

PROCEDIMENTOS:

Pacientes recrutados serão provenientes do ambulatório pós-COVID da Disciplina de Pneumologia da Unifesp (responsável Profa. EVMF). Será também realizada chamada pública para recrutamento de pacientes voluntários através de mídias sociais dos pesquisadores envolvidos e nas dependências do Hospital São Paulo – UNIFESP, através da divulgação de pôster (em anexo COVID_Longa_Pôster). E caso o número de indivíduos-alvo não seja atingido, abriremos chamada na rede CROSS – Central de Regulação de Oferta de Serviços de Saúde, que é uma rede da secretaria de saúde do estado de São Paulo, para que pacientes com o perfil almejado no projeto sejam encaminhados para o nosso setor. Algumas das medidas não invasivas do estudo precisarão ser interpretadas em comparação com dados de pessoas saudáveis. Portanto indivíduos saudáveis, assintomáticos, que tiveram ou não COVID-19, e que tenham sexo e idade similar aos pacientes com COVID longa, também serão incluídos no estudo. O cálculo do tamanho amostral estimou que 96 pessoas, no total, serão necessárias para identificar tamanho do efeito de 0,35 em ANOVA de um caminho, considerando quatro grupos, P de 0,05 e poder de 0,80. Esse é o mínimo tamanho amostral necessário. Considerando possível desistências ou problemas técnicos em medidas, planejamos incluir 100 pacientes e mais 40 controles para garantir um tamanho amostral adequado para as análises estatísticas do estudo (Figura 3). Ainda, houve estimativa de que 34 pessoas, no total, serão necessárias para identificar tamanho do efeito de 0,25 em ANOVA de dois caminhos, considerando 2 grupos e 2 medidas repetidas, P de 0,05, poder de 0,80, correlação entre medidas repetidas de 0,5 e correção para não esfericidade de 1. Esse é o mínimo tamanho amostral necessário. A avaliação inicial será composta por quatro visitas.

Serão 4 visitas, conforme constam descritas no TCLE:

“Visita 1: Questionários para avaliação de sintomas: constrangimento do paciente durante avaliação clínica e na aplicação de questionários e quebra de sigilo na manipulação dos dados. Prova de função pulmonar e Teste de pressões inspiratória e expiratória máximas: tosse, sensação de falta de ar, dor no peito, tontura, sensação de desmaio, queda da própria altura. Teste de fadigabilidade e preensão manual: dor nas mãos, cansaço e fraqueza.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

Visita 2: Teste cardiopulmonar de exercício invasivo com punção de veia jugular profunda (pescoço) e artéria radial (punho): dor local, roxo na pele por sangue (hematoma), sangramento excessivo no local de punção dos cateteres e, se mal funcionamento do catéter, será necessária a troca do mesmo com nova punção. Há também risco de trombose local ou à distância, infecção no local da punção, lesão vascular, ocorrência de palpitações (arritmias), dor no peito, tontura, sensação de desmaio e cansaço desproporcional ao nível do esforço realizado durante o exame. Para a coleta de sangue durante o teste e análise: quebra de sigilo na manipulação dos dados.

Visita 3: Coleta de sangue venoso em repouso: dor local, sangramento mínimo, hematomas, trombose local ou à distância, infecção no local da punção, lesão vascular e quebra de sigilo na manipulação dos dados. Testes de equilíbrio corporal: queda transitória da pressão, palpitações, dor no peito, tontura, sensação de desmaio, desequilíbrio e queda da própria altura. Testes de avaliação da cognição, ansiedade e depressão: constrangimento do paciente durante a aplicação de questionários e quebra de sigilo na manipulação dos dados

Visita 4: Biópsia percutânea muscular: dor, vermelhidão, sangramento e inchaço local são os mais frequentes. Pode ocorrer ainda infecção local e hematoma. Uma pequena cicatriz é esperada após o procedimento. Riscos relacionados à anestesia:

- Bloqueio neurovascular (regional): reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, hematoma no local da injeção, sensação de formigamento, dormência transitória do membro, náusea, vômito, coceira e dor no local da injeção.

- Bloqueio Raquimedular: reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, dor de cabeça, sensação de formigamento, dormência transitória do membro, náusea, vômito, pressão arterial baixa, retenção urinária, coceira e dor no local da injeção.

- Anestesia venosa geral: reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, hematoma no local da injeção, dor de cabeça, náusea, vômito, pressão arterial baixa, dificuldade para respirar, retenção urinária, coceira e dor no local da injeção

Os voluntários saudáveis participarão exclusivamente da Visita 3 do protocolo e serão recrutados entre integrantes da comunidade da UNIFESP, sempre tentando aproximar as idades dos pacientes com COVID longa.

O grupo saudável será composto por pessoas de ambos os sexos, e deverão apresentar as

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

seguintes características: i) ausência sintomas de COVID longa e ausência de doenças previamente diagnosticadas; ii) não fazerem o uso regular de medicamentos ou suplementos; iii) não serem tabagistas; iv) não serem atletas; v) possuírem espirometria normal; e vi) possuírem eletrocardiograma normal.

Em relação ao grupo controle, os voluntários saudáveis não entrarão na intervenção, e, portanto, não serão randomizados entre grupo droga/placebo. Os controles saudáveis participarão apenas da Visita 3 e serão comparados aos pacientes com COVID longa, independente da intervenção. Os grupos droga/placebo serão compostos apenas por pacientes com COVID longa.

Quanto ao fornecimento do medicamento pós-estudo ao grupo controle, o pesquisador declara: "Caso a droga testada se comprove eficaz, asseguramos a todos os participantes ao final do estudo, acesso gratuito e tratamento por tempo indeterminado à medicação mencionada anteriormente. Importante ressaltar que a Piridostigmina, testada no presente estudo, é uma medicação contemplada no rol de medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS)."

(mais informações, ver projeto detalhado).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O parecer emitido pelo Sistema CEP/Conep é o documento oficial de aprovação do sistema CEP/CONEP, disponibilizado apenas por meio da Plataforma Brasil. No CEP-Unifesp o parecer é fortemente baseado nos textos do protocolo encaminhado pelos pesquisadores e pode conter, inclusive, trechos transcritos literalmente do projeto ou de outras partes do protocolo. Trata-se, ainda assim, de uma interpretação do protocolo. Caso algum trecho do parecer não corresponda ao que efetivamente foi proposto no protocolo, os pesquisadores devem se manifestar sobre esta discrepância. A não manifestação dos/as/es pesquisadores/as será interpretada como concordância com a fidedignidade do texto do parecer no tocante à proposta do protocolo.

1-Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma.

2-Outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil:

a) Ofício CoEPE do HSP-HU/UNIFESP nº 112/23

3- O modelo do TCLE

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

CEP: 04.023-900

E-mail: cep@unifesp.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP



Continuação do Parecer: 6.435.797

4- Carta de anuência e declaração de infraestrutura do Hospital São Paulo.

Recomendações:

RECOMENDAÇÃO 1- É obrigação do/a/e pesquisador/a/e desenvolver o projeto de pesquisa em completa conformidade com a proposta apresentada ao CEP. Mudanças que venham a ser necessárias após a aprovação pelo CEP devem ser comunicadas na forma de emendas ao protocolo por meio da Plataforma Brasil.

RECOMENDAÇÃO 2- A partir da data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil. O/A/E pesquisador/a/e deve informar e justificar ao CEP a eventual necessidade de suspensão temporária ou suspensão definitiva da pesquisa. Intercorrências e eventos adversos também devem ser relatados ao CEP-Unifesp por meio de notificação na Plataforma Brasil.

RECOMENDAÇÃO 3- O/A/E pesquisador/a/e deverá tomar todos os cuidados necessários relacionados à coleta dos dados, assim como, ao armazenamento dos mesmos, a fim de garantir o sigilo e a confidencialidade das informações relacionadas aos/às participantes da pesquisa. É recomendado fazer o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem". Os documentos do protocolo de pesquisa (arquivos de fichas, termos, dados e amostras) devem ser mantidos sob sua guarda por pelo menos 5 anos após o término da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

ESTE PROJETO FOI APROVADO EM REUNIÃO PLENÁRIA DE 18 DE OUTUBRO DE 2023 COM BASE NAS RESPOSTAS DE PENDÊNCIAS ELENCADAS ABAIXO E DOCUMENTOS ANEXADOS NA PLATAFORMA BRASIL.

Por favor, atente-se à solicitação deste Colegiado que está descrito ao final deste documento.

PENDÊNCIA 0. O TÍTULO DIFERE TOTALMENTE DO OBJETIVO PRINCIPAL. FAVOR ESCLARECER OU ADEQUAR

RESPOSTA: A intolerância ao exercício na COVID longa é de causa desconhecida, porém atualmente em literatura internacional, existe uma alta suspeição da presença de disfunção de pré-carga

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

ventricular direita nestes pacientes, sendo esta nossa principal hipótese. Porém, para que possamos responder à pergunta de qual o principal mecanismo de intolerância AO EXERCÍCIO destes pacientes, é essencial a análise integrada de mecanismos cardiorrespiratórios, musculares, metabólicos e neurológicos, a qual está descrita na metodologia do projeto. Este projeto obteve financiamento aprovado com este título junto ao Ministério da Ciência, Tecnologia e inovação (MCTI) e, desta forma, não poderá ser modificado nesta submissão CEP.

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 1. Incluir na metodologia como pretende fazer a devolução dos resultados da pesquisa aos participantes (Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 3º, Inciso IV).

RESPOSTA: Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 12): "O participante terá livre acesso aos resultados de todos os exames e procedimentos realizados e a todos os resultados da pesquisa. Será indicado ao mesmo obter este acesso através do contato direto – pessoalmente, telefônico e via e-mail - com os pesquisadores responsáveis, que será disponibilizado por via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)". Incluído no TCLE (pg. 6) sob o item Acesso a resultados parciais ou finais da pesquisa "Você terá livre acesso aos resultados de todos os exames e procedimentos realizados e a todos os resultados da pesquisa. Para ter acesso aos seus resultados, você deve entrar em contato com os pesquisadores responsáveis Prof. Dr. Rudolf Krawczenko Feitoza de Oliveira e Dra. Ana Carolina B. Duarte, nos telefones 5576-4848, VOIP: 17305, celular (11) 9.3345-2427, endereço do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE): Rua Napoleão de Barros, nº 771, 3o andar (antiga Disciplina de Pneumologia) – Vila Clementino, São Paulo (SP) ou e-mails rudolf.oliveira@unifesp.br e acb.duarte@unifesp.br".

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 2. Na pg 10 do projeto detalhado lê-se: "Os 40 primeiros pacientes que apresentarem disfunção de pré-carga ao iCPET (i.e., pressão atrial no pico do exercício inferior a 7 mmHg) receberão Piridostigmina ou placebo de forma randomizada..." Solicita-se:

2.a) deve ser informado como serão realizadas as randomizações dos participantes

2.b) deve ser informado no formulário de informações básicas da plataforma Brasil que será utilizado placebo

2.c) deve ser informado na metodologia do projeto detalhado qual placebo será utilizado

2.d) incluir na metodologia do projeto detalhado a justificativa para o uso de placebo, pela

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

resolução CNS nº 466/2012, item III.3.b., determina que as pesquisas devem “ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento.

RESPOSTA:

2.a) Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 10): “Os 40 primeiros pacientes que apresentarem disfunção de pré-carga ao iCPET (i.e., pressão atrial no pico do exercício inferior a 7 mmHg) receberão Piridostigmina ou placebo de forma randomizada, através da ferramenta de randomização para estudo clínico disponível pelo site <https://ctrandomization.cancer.gov/tool/>.”.

2.b) Realizada modificação na Plataforma Brasil.

2.c) Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 10-11): “Será utilizado placebo manipulado por farmácia autorizada, a partir de diluentes industrializados já padronizados para este fim, o qual possuirá efeito inerte e composição especialmente de açúcares. Seu formato será modificado para similaridade à Piridostigmina e rótulos serão adequados para identificação sem distinção ao paciente entre placebo e a medicação testada.”.

2.d) Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 11): “No presente estudo o uso de placebo é justificado para avaliação comparativa da efetividade de tratamento da droga testada, a Piridostigmina, uma vez que não existe relato na literatura (nacional ou internacional) de terapia medicamentosa comprovadamente eficaz para o tratamento de pacientes com COVID longa e/ou disfunção de pré-carga. Adicionalmente, é importante ressaltar que o uso da piridostigmina no presente estudo visa a avaliação dos mecanismos relacionais à disfunção de pré-carga. Desta forma, caso o grupo piridostigmina apresente resultados positivos e o grupo placebo não, estará comprovada a hipótese do estudo, uma vez que a farmacodinâmica da droga é de amplo conhecimento na literatura”.

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 3. Na pg 15 do projeto detalhado lê-se: “Para esta análise, uma alíquota das amostras anonimizada por números sequenciais de cada paciente em seus respectivos estágios de coleta

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

será

enviada por correio para o Laboratório de Nanotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), localizado no Campus Umuarama Bloco 2E, Sala 248, Uberlândia – MG, em gelo seco (o envio das amostras ocorrerá após o término da fase de coleta), sob responsabilidade do pesquisador Prof. TMC.”

3.a) anexar na Plataforma Brasil, carta de anuência do responsável, a respeito da pesquisa. O responsável deve estar ciente de que o pesquisador estará no local realizando uma pesquisa. Nesta carta, além da autorização, deve constar demonstrativo de existência de infraestrutura necessária e apta ao desenvolvimento da pesquisa.

3.b) informar como serão enviadas as mostras uma vez que os correios possuem restrição ao envio de amostras de material biológico

RESPOSTA:

3.a) Carta de anuência enviada em anexo sob título “Carta_Anuência_TMC”

3.b) Na descrição citada do envio do material para a instituição coparticipante Universidade Federal de Uberlândia, houve um equívoco da nossa parte. Estamos cientes da proibição de envio de material biológico pelo correio e o envio das amostras será por courier em gelo seco.

Atualizado no projeto detalhado sob o item 4.2.2.3 Análise de Metabólitos (pg. 16), no mesmo parágrafo “Para esta análise, uma alíquota das amostras anonimizada por números sequenciais de cada paciente em seus respectivos estágios de coleta será enviada por courier para o Laboratório de Nanotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), localizado no Campus Umuarama Bloco 2E, Sala 248, Uberlândia – MG, em gelo seco (o envio das amostras ocorrerá após o término da fase de coleta), sob responsabilidade do pesquisador Prof. TMC.”

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 4. Informar, na metodologia, qual seria o tratamento (ou intervenção) padrão/de rotina que o paciente receberia em seu atendimento, independentemente de pesquisa, e quais serão as alterações em seu tratamento (ou intervenção), por participar da pesquisa.

RESPOSTA: Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 11): “Atualmente, a investigação e o diagnóstico de disfunção de pré-carga não são realizados no Brasil. Desta forma, não há, até o momento, tratamento padronizado para a condição mencionada. E ainda, considerando a literatura internacional, não há tratamento comprovadamente eficaz ou validado. Com isso, a intervenção

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

padrão/de rotina seria o seguimento dos pacientes com avaliações clínicas periódicas”.

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 5. Lembramos que, conforme a Resolução 466/2012:III.3.d, caso o tratamento se mostre eficaz ao final do estudo, o mesmo tratamento deverá disponibilizado ao grupo controle: por favor esclarecer e será necessário incluir essa informação no projeto detalhado e no TCLE. (Resolução 466/2012:III.3.d, propõe: "Assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes".).

TCLE: informar que caso o tratamento com se mostre eficaz ao final do estudo, o mesmo tratamento deverá disponibilizado ao grupo controle.

RESPOSTA: Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 11) e em TCLE (pg. 5): “Caso a droga testada se comprove eficaz, asseguramos a todos os participantes ao final do estudo, acesso gratuito e tratamento por tempo indeterminado à medicação mencionada anteriormente. Importante ressaltar que a Piridostigmina, testada no presente estudo, é uma medicação contemplada no rol de medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS).”.

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 6. Informar se os participantes estarão em jejum para a coleta de sangue. Em caso positivo, informar quanto tempo.

RESPOSTA: No presente projeto, serão realizadas duas coletas de sangue em momentos distintos. A primeira será realizada durante a realização do exame iCPET, sendo neste caso orientado o jejum de 4 horas para o exame, sem distinção ao jejum específico para coleta das amostras de sangue (informação incluída no presente no projeto – em resposta à pendência 10). A segunda coleta ocorrerá na Visita 3, quando será indicado jejum de 8 horas. Incluído no projeto detalhado, sob o item 4.2.3.4. Níveis plasmáticos de cortisol, monoaminas e atividade da acetilcolinesterase (pg. 21) “Será realizada coleta de sangue venoso, por profissional (biomédico) capacitado, do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE), que rotineiramente realiza as coletas do setor, com orientação ao paciente de jejum prévio de 8 horas”

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

PENDÊNCIA 7. Descrever qual plano para garantir o menor risco possível de contaminação entre participantes e pesquisadores, bem como para seguir os procedimentos de coleta de forma mais seguros possível.

RESPOSTA: Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 12): “Asseguramos que durante todas as avaliações e realizações de testes descritos na Metodologia do projeto detalhado serão utilizados, por todos os profissionais, equipamentos de segurança individuais (EPIs) adequados. Todos os profissionais envolvidos neste projeto possuem experiência de campo e realizarão seus respectivos procedimentos em ambientes adequados, com recursos para possíveis complicações, respeitando as diretrizes vigentes do Hospital São Paulo. Os participantes serão orientados ao processo de todos os procedimentos realizados.”.

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 8. É necessário informar no projeto detalhado: (projetos clínicos)

8.a) o plano de acompanhamento e análise de eventos adversos, com o sistema de notação e critérios de avaliação empregados;

8.b) Critérios de encerramento ou suspensão da pesquisa;

8.c) Qual o plano de análises interinas, se couber

RESPOSTA:

8.a) Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 11): “A Piridostigmina é um agente anticolinesterásico utilizado em todo o mundo e introduzido no Brasil desde a década de 50, seus efeitos adversos mais frequentes incluem náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, aumento do peristaltismo, hipersalivação e bradicardia. Como plano de análises, os pacientes, durante o uso da medicação, serão contatados via telemedicina a cada duas (2) semanas coincidentemente ao aumento da dose (que será permitida frente a tolerabilidade individual da droga); e mensalmente comparecerão presencialmente para entrevista clínica e avaliação. Será utilizado o critério de ausência ou presença de efeitos adversos possíveis e sua classificação em intensidade (leve, moderado ou grave). Caso presentes, será feita a redução imediata da dose (para se obter a maior dose tolerável), além do uso de sintomáticos específicos.”.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

8.b) Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 11): “O critério de suspensão da pesquisa ocorrerá se mais de 50% do grupo em tratamento com a Piridostigmina apresentar efeitos adversos intensos. O que não é esperado visto perfil de segurança da medicação em questão. Importante ressaltar que a Piridostigmina tem bom perfil de segurança descrito na literatura”.

8.c) Para o atual projeto não haverá análise interina. Na presente re-submissão, o uso da Piridostigmina foi modificado para 8 (oito) semanas, pois corresponde ao pico de ação e efeito máximo da medicação estudada. Portanto, em doses mais baixas e pelo alto perfil de segurança já descrito, não esperamos modificações durante o curso do projeto.

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 9. Na pg 24 do projeto detalhado lê-se: “Uma das porções congeladas de músculo esquelético de 0,5 x 0,5 cm, linfócitos de sangue periférico e/ou as culturas de mioblastos primários serão usadas para obtenção do RNA e/ou cDNA total, procedimento realizado no Laboratório de Proteínas Musculares e Histopatologia comparada do Centro de Estudo do Genoma Humano e Células-Tronco, IBUSP, à Rua Matão, - Travessa 13, n. 106 - Cidade Universitária, São Paulo–SP...” Será necessário anexar na Plataforma Brasil, carta de anuência do responsável, a respeito da pesquisa. O responsável deve estar ciente de que o pesquisador estará no local realizando uma pesquisa.

RESPOSTA: Carta de anuência enviada em anexo sob título “Carta_Anuência_MV”

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 10. Em relação a todas as coletas de material biológico, além das informações dadas, é necessário que conste na metodologia do projeto as seguintes informações (conforme Resolução CNS 441/12 de maio de 2011):

10.a) qual profissional fará a coleta e em que local;

10.b) em que condições e de que forma o material biológico será transportado até o laboratório de análise;

10.c) em que condições o material biológico será armazenado, em que local, por quanto tempo antes das análises;

10.d) o que será feito com o material após as análises (será descartado, guardado até o final da

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

pesquisa, ou guardado mesmo após finalizada a pesquisa?). Se for armazenado após a finalização da pesquisa, informar em que local será armazenado e por qual motivo (repetição das análises para comprovar resultado, e/ou para possíveis novas análises);

Se o material for descartado, deve ser informado de que forma isto será feito. Todas essas informações devem estar na metodologia do projeto e no TCLE. (Resolução CNS 441/ 12 de maio de 2011)

RESPOSTA:

10.a) Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2.2.1 Teste de exercício cardiopulmonar invasivo (nível 3 - iCPET) (pg. 14 e 15): "Pacientes serão orientados a realizar o procedimento com 4 (quatro) horas de jejum." e "A coleta será realizada pelos pesquisadores responsáveis (Dr. RKFO e Dra ACBD), ambos médicos capacitados ao exame. Notando-se ainda que para esta coleta, não é indicado jejum específico, apenas o jejum de 4 horas indicado para o próprio exame.". Para a coleta durante a Visita 3, modificação previamente citada em Pendência 6.

10.b) Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas (pg. 10): "Em todas as coletas sanguíneas, o material coletado será prontamente armazenado em recipiente de isopor com gelo para realização do transporte dentro do mesmo setor (Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício – SEFICE, na Rua Napoleão de Barros, nº771, 3o andar), cerca de 20m de distância, até a sala de análises laboratoriais."

10.c) Incluído na metodologia do projeto detalhado sob o item 4.2.2.2 Coleta de sangue durante o iCPET (pg. 16): "Em até duas horas após a coleta, as amostras serão centrifugadas a +4°C e o plasma resultante será dividido em quatro alíquotas de mesmo volume e armazenado em criotubos em congelador a -80°C para fins de biorrepositório no Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício – SEFICE, na Rua Napoleão de Barros, nº771, 3o andar. O envio das amostras será realizado ao final do recrutamento dos pacientes."

10.d) Modificado no projeto detalhado sob o item 4.2.2.3 Análise de Metabólitos (pg. 16): "Após o descongelamento das amostras enviadas para instituições coparticipantes, as mesmas ficam inviabilizadas e, após a análise, serão descartadas de acordo com as recomendações institucionais para descarte de amostras biológicas. Demais amostras serão armazenadas a -80°C para fins de biorrepositório. O biorrepositório servirá para backup na eventualidade de perda de viabilidade das amostras no transporte ou em caso de erro na primeira análise. Caso exista a possibilidade de uso para futuras perguntas científicas, será realizada nova submissão CEP para análise, e aguardaremos a aprovação para uso."

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

CEP: 04.023-900

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 11. Segunda a Resolução 441/11 Art °1 item II - “Biorrepositório: coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais”, Solicita-se incluir na metodologia do projeto detalhado informações sobre o biorrepositório:

- 11.a) Pesquisador Responsável e email
- 11.b) Departamento/Setor
- 11.c) Chefe do Departamento e email
- 11.d) Endereço onde ficará o Biorrepositório
- 11.e) Telefone do laboratório onde ficará o biorrepositório
- 11.f) Tipo de material biológico armazenado
- 11.g) Como serão armazenadas as amostras
- 11.h) Como serão coletadas as amostras

RESPOSTA:

- 11.a) Pesquisador responsável: Prof. Dr. Rudolf Krawczenko Feitoza de Oliveira (e-mail: rudolf.oliveira@unifesp.br)
 - 11.b) Departamento de medicina, Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE)
 - 11.c) Chefe de Departamento: Dr. Jamil Natour (e-mail: departamento.medicina@unifesp.br)
 - 11.d) Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE): Rua Napoleão de Barros, nº771, 3o andar
 - 11.e) Telefone (11) 5576-4848, VOIP: 17305
 - 11.f) Será armazenado amostras de plasma, com detalhamento na resposta da pendência 10.c
 - 11.g) Detalhamento na resposta da pendência 10.c
 - 11.h) Detalhamento nas respostas das pendências 6 e 10.a. Descritos na metodologia do projeto detalhado.
- PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

PENDÊNCIA 12. TCLE

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

UF: SP

Município: SÃO PAULO

CEP: 04.023-900

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

12.a) fornecer mais informações sobre os procedimentos: informar que serão dois grupos e que o participante poderá ser alocado em um ou outro grupo; informar as diferenças entre os grupos no que se refere aos objetivos, procedimentos e riscos.

12.b) informar qual é o procedimento assistencial de rotina pelo qual os participantes passariam se não estivessem participando da pesquisa e quais são os procedimentos específicos da pesquisa. Essas informações são importantes para ajudar o participante decidir se quer ou não participar.

12.c) informar que, após a finalização do estudo, os mesmos procedimentos aplicados ao grupo cujo resultado foi mais efetivo, será disponibilizado para os outros grupos.

12.d) devem ser fornecidas mais informações sobre a coleta de todos os materiais biológicos: informar de que forma e em que local será feita a coleta, qual será o volume, em que local (laboratório) as análises serão realizadas e que tipo de análise será realizada. E, informar o que será feito com o material biológico, após sua utilização (será descartado? armazenado?). Se o material for armazenado, isto deverá ser citado no TCLE, com a informação sobre o local de armazenamento e deve ser informado que caso seja utilizado posteriormente, no mesmo estudo, mas com outros objetivos de análise ou em outro estudo, para fins não relacionados aos objetivos deste projeto, o participante será informado para solicitação de nova permissão (reconsentimento).

12.e) incluir todos os objetivos do projeto

12.f) informar qual será o placebo será utilizado e como será administrado.

12.g) informar se os dados genéticos serão depositados em banco de dados públicos

12.i) Esclarecer o participante da pesquisa que em caso de efeito adverso ou complicações o mesmo receberá atendimento total, sem nenhum ônus e privado. (SUS não pode ser onerado em hipótese alguma)

12.j) ESTÁ ESCRITO: "3) pressão e fluxo de sangue por vasos sanguíneos por meio do cateter inserido na veia do pescoço e outro cateter será inserido em um vaso sanguíneo na região do punho;"ESTE VASO SANGUÍNEO DO PUNHO É A ARTERIAL? Se for então precisar descrever os vários riscos entre os descritos na literatura: a dor, possibilidade de escape e sangramento, perda da artéria radial ou ulnar, trombose por exemplo.

12.h) ESTÁ ESCRITO: "Ressaltamos que nossa equipe fará todo o possível para impedir e reduzir os riscos e os sintomas mencionados acima. Se presentes, serão passageiros e deverão desaparecer logo após a interrupção ou término das avaliações. Além disso, o Setor onde a pesquisa ocorrerá e a equipe médica envolvida nos procedimentos tem treinamento adequado para reduzir riscos e

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

atuar caso alguma complicação ocorra. " FAVOR ACRESCENTAR QUE NA EVENTUALIDADE DE UMA INTERNAÇÃO HOSPITALAR SEUS DIREITOS ESTAO GARANTIDOS E SERÁ FEITA SEM ÔNUS PARA O PARTICIPANTE DA PESQUISA, CORRIGIR.

RESPOSTA:

12.a) Modificado no TCLE sob o item Comparação do remédio chamado Piridostigmina com placebo: "A primeira etapa da pesquisa consistirá na realização de exames variados e questionários específicos para avaliação dos sintomas. Um destes exames será o Teste Cardiopulmonar Invasivo (iCPET), que poderá fazer o diagnóstico de uma alteração chamada disfunção de pré-carga. Os primeiros 40 pacientes que tiverem este diagnóstico serão chamados para a segunda etapa deste projeto. Na segunda etapa, 20 participantes receberão um medicamento chamado Piridostigmina, que age sobre o sistema nervoso autônomo, e outros 20 participantes receberão comprimidos placebo (sem remédio). A escolha de quem receberá remédio e placebo será aleatória e definida por sorteio através de uma ferramenta disponível no site <https://ctrandomization.cancer.gov/tool/>, portanto, não será determinada pelos pesquisadores e nem pelos participantes. O uso da medicação - remédio ou placebo - durará 4 a 8 semanas e, então, os exames já descritos de avaliação do estudo serão repetidos. Entre os dois grupos (Placebo e Piridostigmina) não há diferença em relação aos objetivos, procedimentos e riscos, uma vez que todos os participantes realizarão os mesmos exames."

12.b) Detalhamento na resposta da pendência 4, modificado no TCLE.

12.c) Incluído no TCLE sob o item Benefícios em participar da pesquisa: "Caso a droga testada se comprove eficaz, asseguramos a todos os participantes ao final do estudo, acesso gratuito e tratamento por tempo indeterminado à medicação mencionada anteriormente."

12.d) Modificado em TCLE, item Visita 2 – Teste Cardiopulmonar de exercício invasivo: "Durante o teste, serão coletadas amostras de sangue pelos pesquisadores principais (Dr Rudolf Oliveira e Dra Ana Carolina Duarte) de 3ml cada a partir dos cateteres mencionados (venoso e arterial) para analisar o uso do oxigênio ao exercício. Estas amostras serão processadas no Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE), onde o exame também é realizado, e armazenadas em refrigerador a -80C para criação de banco de dados".

12.e) Modificado em TCLE, item Objetivos da pesquisa: "Investigar aspectos clínicos e o motivo da intolerância ao exercício na síndrome da COVID longa. Dentro dos exames descritos abaixo iremos investigar principalmente a presença de alterações do seu coração e da circulação do sangue durante o exercício, podendo ser feito o diagnóstico de "disfunção de pré-carga". Além disso, vamos avaliar como seu músculo se comporta durante o exercício e o quanto de oxigênio ele

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

utiliza”.

12.f) Detalhamento na resposta da pendência 2.c. A forma de administração do placebo seguirá a forma de administração da Piridostigmina.

12.g) Os dados genéticos serão armazenados no banco de dados do Projeto Genoma pela instituição coparticipante.

12.i) Modificado em TCLE, item Custos envolvidos pela participação da pesquisa: “Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os procedimentos aos quais o Sr. (Sra.) será submetido(a), lhe será garantido o direito a tratamento imediato e na eventualidade de necessidade de internação hospitalar seus direitos estão garantidos e será feito atendimento total, sem nenhum custo e privado.”

12.j) Modificado em TCLE, item Riscos em participar da pesquisa, subitem VISITA 2: “Teste cardiopulmonar de exercício invasivo com punção de veia jugular (pescoço) e artéria radial (punho): dor local, roxo na pele por sangue e sangramentos excessivo no local de punção dos cateteres. Risco de trombose local ou à distância.”. Ressaltamos que para o iCPET a aquisição de acesso arterial é um procedimento padrão e necessário para avaliação diagnóstica.

12.h) Modificado em TCLE, item Custos envolvidos pela participação da pesquisa: “Se ocorrer qualquer problema ou dano pessoal durante ou após os procedimentos aos quais o Sr. (Sra.) será submetido(a), lhe será garantido o direito a tratamento imediato e na eventualidade de necessidade de internação hospitalar seus direitos estão garantidos e será feito atendimento total, sem nenhum custo e privado.”

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

OBSERVAÇÃO:

Seguindo solicitação do setor de importação da Unifesp, foi adicionado no Projeto Detalhado, sob item “Orçamento” (pg. 33), subitem Orçamento – Capital, informações descritivas do Arco Cirúrgico e do Sistema de Hemodinâmica que serão adquiridos para cumprimento do presente projeto.

NOVA PENDENCIA 13: Sobre o deslocamento do participante durante os procedimentos previstos na pesquisa: segundo o pesquisador, o participante será transportado em cadeira de rodas, então

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

pergunta-se:

13 a) qual e/ou quais profissionais farão esse transporte?

13 b) Os dispositivos serão permeabilizados ou serão mantidos com infusão de soluções? Caso seja realizada a permeabilização, qual será a solução e, se for infusão contínua, como será realizada essa administração?

13 c) Em qual momento será realizada a retirada dos dispositivos invasivos e quem realizará essa retirada?

13 d) O participante terá alta imediatamente ou permanecerá monitorizado? Se permanecerá monitorizado, será em que local e por quanto tempo?

RESPOSTA:

13.a) Inclui-se no Projeto Detalhado (pg. 10) e TCLE (pg. 5) a descrição: “Todo transporte do paciente entre os setores do Hospital São Paulo/UNIFESP será realizado por um dos seguintes médicos (Dr. Rudolf Oliveira e/ou Dra. Ana Carolina Duarte, ambos médicos pneumologistas, sendo o primeiro o pesquisador principal, em conjunto com a enfermeira em plantão no dia responsável pelo setor de hemodinâmica”.

É importante ressaltar que a equipe possui experiência neste tipo de transporte, visto que, já foi realizado em projeto de pesquisa anterior e com aprovação CEP (CAAE: 97622918.9.0000.5505).

13.b) Inclui-se no Projeto Detalhado, sob item “4.2.2.1 Teste de exercício cardiopulmonar invasivo (nível 3 - iCPET)” na pg.15, a descrição: “Durante o procedimento do iCPET, os cateteres inseridos em veia jugular e artéria radial serão mantidos salinizados com solução fisiológica a 0,9%, via equipo adequado com sistema fechado. A salinização do cateter de Swan-Ganz será feita por gotejamento lento e contínuo. A salinização do cateter da artéria radial será mantida com sistema pressurizado fechado, próprio para manutenção de PAi (manômetro pressurizado e acoplado ao equipo de sistema fechado)”.

Inclui-se no TCLE, sob item “Visita 2 - Teste cardiopulmonar de exercício invasivo (iCPET)” na pg. 4 a descrição: “Durante o exame do iCPET, os cateteres inseridos no pescoço e no punho serão mantidos com Soro Fisiológico a 0,9% conectados à equipamentos adequados e padronizados, para poder manter seu interior molhado e sem obstrução”.

13.c) Inclui-se no Projeto Detalhado, sob item “4.2.2.1 Teste de exercício cardiopulmonar invasivo (nível 3 - iCPET)” na pg.16, a descrição: “A retirada dos dispositivos invasivos ocorrerá poucos minutos após o término do procedimento do iCPET por um dos médicos assistentes (Dr. Rudolf Oliveira ou Dra. Ana Carolina Duarte) no setor de hemodinâmica, com monitorização eletrocardiográfica e pressórica não-invasiva em tempo real. Ressaltamos que o procedimento

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

dura 15 minutos e o período que contempla o transporte de ida, o procedimento e o transporte de volta será de aproximadamente 45min.”

Inclui-se no TCLE, sob item “Visita 2 - Teste cardiopulmonar de exercício invasivo (iCPET)” na pg. 4, a descrição: “A retirada dos cateteres inseridos no pescoço e no punho ocorrerá poucos minutos após o final do teste (iCPET), no setor de hemodinâmica e será feita por um dos médicos assistentes (Dr. Rudolf Oliveira ou Dra. Ana Carolina Duarte), durante este período você permanecerá monitorizado e em observação.”

13.d) Inclui-se no Projeto Detalhado, sob item “4.2.2.1 Teste de exercício cardiopulmonar invasivo (nível 3 - iCPET)” na pg.16, a descrição: “Após a retirada dos cateteres o paciente permanecerá em observação no setor de recuperação da hemodinâmica, com monitorização continua pelo período de 1 a 3 horas. O período de recuperação será individualizado, à critério do médico assistente, levando-se em consideração as características das respectivas punções realizadas. O paciente terá sua alta avaliada e liberada pelos mesmos profissionais descritos acima.”

É importante ressaltar que nossa equipe possui vasta experiência clínica na realização de Cateterismo Cardíaco Direito de repouso e exercício, onde os mesmos protocolos apresentados no presente projeto para passagem e retirada de cateteres, e para período de recuperação sob observação são realizados rotineiramente.

Inclui-se no TCLE sob item “Visita 2 - Teste cardiopulmonar de exercício invasivo (iCPET)” na pg. 4, a descrição: “Após a retirada dos cateteres você permanecerá em observação na sala de recuperação do setor da Hemodinâmica do Hospital São Paulo, com eletrodos para monitorizar seu coração e aparelho de medir a pressão (braço), por 1 (uma) a 3 (três) horas a depender da avaliação de seu médico. Você será liberado com orientações se estiver se sentindo bem.”

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

NOVA PENDENCIA 14: Ainda sobre o momento das visitas:

14. a) Favor informar qual é o tempo médio de cada visita e qual é o intervalo médio em horas ou dias entre as visitas.

14. b) Na Visita 1 consta: “... Na Visita 1 faremos avaliação clínica e exames para determinar quais pacientes estão aptos para participar do estudo. Em seguida, realizaremos uma prova de função pulmonar....” detalhar quais os exames serão realizados inicialmente.

14. c) Sobre a Visita 3: A coleta de sangue venoso periférico será realizada com o paciente em jejum para as dosagens dos níveis de monoaminas do cortisol, além de avaliação da cognição

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

(Montreal Cognitive Assessment - MoCA), da ansiedade e depressão (Depression, Anxiety and Stress Scale – Short Form DASS -21), do controle motor (Mini-Balance Evaluation Systems Test e avaliação do equilíbrio corporal e da marcha por meio de sensor inercial, Kinetect), da fadigabilidade (preensão manual máxima intermitente) e da função autonômica (manobra de Valsalva, ortostatismo e exercício isométrico de preensão manual). Quantas horas durará esta Visita? Será fornecido alimento ao participante após esta visita?

14. d) Sobre a Visita 4 - biópsias de músculo e de pele. Biopsia Muscular: como será realizada? No texto fala-se em percutânea para fragmentos de 2,5 cm totalizando 3 (7,5 cm) no total. Detalhar a técnica também no TCLE pois será feita com anestesia geral e no centro cirúrgico do HSP. Quanto tempo o participante permanecerá no hospital? Será solicitado acompanhante? Será oferecida refeição também ao acompanhante? Será garantido transporte? Qual o tempo de jejum pré-operatório? Quem será o cirurgião geral ou ortopedista que irá proceder a biopsia muscular? Biópsia Pele: O texto inicialmente explica uma biopsia de pele de 3 ou 5 mm. Mas não está claro se será um único fragmento e depois fracionado ou vários fragmentos do mesmo local onde foi realizada a biopsia muscular. Quem fará a Biopsia de Pele? Por que não fazer os dois procedimentos no mesmo ato, expondo menos o participante da pesquisa a dois procedimentos. Caso não seja possível fazer no mesmo momento, explicar o motivo. Acrescentar nos 'riscos a Anestesia Geral, cicatriz cirúrgica.

RESPOSTA:

14.a) Inclui-se no Projeto Detalhado, sob o item “4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas” na pg. 12, a descrição: “A duração programada de cada visita contemplada no projeto será: I. A Visita 1 terá duração média de 2h; II. A Visita 2 terá duração média de 2-4h a depender do tempo de recuperação; III. A Visita 3 terá duração média de 4 horas (período de uma manhã); e IV. A Visita 4 terá duração de 6 a 8 horas, com internação hospitalar e período de recuperação em sala adequada (sala de recuperação anestésica) do centro cirúrgico do Hospital São Paulo. O tempo médio entre visitas será de uma semana, e o tempo entre a Visita 1 e Visita 4 não será superior a 4 semanas.”

Inclui-se no TCLE sob item “Procedimentos aos quais será submetido(a)” na pg. 3: “A duração prevista de cada visita deste protocolo é: visita 1: média de 2h; visita 2: média de 2-4h a depender do tempo de recuperação; visita 3: média de 4 horas (período de uma manhã); visita 4: de 6 a 8 horas, na qual você será internado para o procedimento de biópsia e permanecerá em sala de recuperação anestésica até receber alta. O tempo médio entre visitas será de uma semana, e o tempo entre a Visita 1 e Visita 4 não deverá ser superior a 4 semanas.”

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

14.b) Modifica-se no Projeto Detalhado, sob item “4.2. Informações Operacionais e Delineamento do Estudo, Testes e Medidas” na pg. 10: “Na visita 1 faremos a avaliação clínica em consulta médica (Anamnese e Exame Físico). Em seguida, aplicaremos questionários para avaliação da dispneia (Questionário Medical Research Council - MRC), hiperventilação (Questionário Nijmegen) e fadiga crônica (Questionário da National Academy of Medicine), realizaremos uma prova de função pulmonar (espirometria e capacidade de difusão por monóxido de carbono) e testes complementares de pressões inspiratória e expiratória máxima e de fadigabilidade de preensão manual. Estes testes serão realizados no mesmo local da consulta clínica (SEFICE).”

14.c) A Visita 3 terá duração média de 4 horas (período de uma manhã). O paciente será orientado a realizar uma refeição (café da manhã) após a coleta de sangue (Local: Piso térreo do HSP, Rua Napoleão de Barros, 737), com os custos cobertos pela pesquisa.

Inclui-se no TCLE, na pg. 3: “Na Visita 3 você irá realizar uma refeição (café da manhã) após a coleta de sangue nas dependências do Hospital São Paulo (Local: Piso térreo, Rua Napoleão de Barros, 737), com os custos cobertos pela pesquisa.”

14.d) Sobre a Visita 4 - Biópsias de músculo e de pele:

- Biopsia Muscular: como será realizada?

RESPOSTA: Inclui-se no Projeto Detalhado, sob item “4.2.4.1. Biópsia muscular”, subitem “a. Teste de contratura muscular in vitro” (pg. 23): “Para o procedimento da biópsia muscular, a monitorização na sala de cirurgia incluirá pressão arterial não-invasiva, frequência cardíaca (por eletrocardiograma), oximetria de pulso, capnografia e temperatura corporal. A seguir será feita punção venosa para hidratação com solução glicosada a 5% (500 ml) e solução fisiológica (500 ml). Todos os pacientes receberão sedação venosa com midazolam (3 a 5 mg). O protocolo prevê a administração de bloqueio do nervo femoral com anestésico local, preferencialmente, em todos os pacientes. Nos casos em que isso não seja possível a segunda opção será a raquianestesia e a terceira opção, a anestesia venosa. Descrição da cirurgia: 1. Paciente em decúbito lateral esquerdo. 2. Assepsia da pele com clorexidina degermante e alcoólica na face lateral da coxa direita. 3. Colocação de campos estéreis. 4. Incisão da pele com lâmina de bisturi no. 11, na porção distal da face lateral da coxa direita. 5. Dissecção por planos e exérese de três a quatro fragmentos de porção vasto lateral do músculo quadríceps direito, de aproximadamente 0,5 x 2,5 cm. 6. Sutura da fascia com vicryl 3.0 e da pele com mononylon 4.0. 7. Curativo compressivo.”

Inclusão da descrição da técnica da biópsia e uso de anestesia no TCLE será contemplada no item abaixo.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

- No texto fala-se em percutânea para fragmentos de 2,5 cm totalizando 3 (7,5 cm) no total. Detalhar a técnica também no TCLE pois será feita com anestesia geral e no centro cirúrgico do HSP.

RESPOSTA: Modificado em TCLE, sob item "Procedimentos aos quais será submetido(a)", subitem "Visita 4 – Biópsia Muscular e de pele" (pg. 5) com inclusão da descrição do procedimento de biópsia: "Será realizada a coleta de amostra de tecido muscular na região da coxa. Para isto, você será internado e realizará o procedimento no Centro Cirúrgico do Hospital São Paulo sob sedação e anestesia usualmente regional com bloqueio de nervos periféricos (porém, poderá ser realizada anestesia raquimedular ou venosa geral, a depender da avaliação clínica do médico que realizará o procedimento). Neste procedimento, haverá a formação de uma cicatriz pequena na coxa. A biópsia de pele será realizada no ambulatório do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE), localizado no 3º andar do prédio do Pronto Socorro do Hospital São Paulo). A anestesia será local e o local da biópsia será na perna. A partir das amostras de tecido coletadas quantificaremos alterações em neurônios que controlam as glândulas que produzem suor e células musculares."

Ressaltamos ainda que a necessidade de anestesia venosa geral é prevista na grande minoria dos casos. A descrição da biópsia muscular e de pele foram atualizadas no projeto.

PARECER DO CEP: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. Conforme solicitação da comissão de ética, solicita-se:

- Adequação da metodologia para que o número de fragmentos de tecidos muscular a serem removidos seja de 3 (três) e não quatro, evitando-se danos adicionais desnecessários ao participante de pesquisa;
- Esclarecer se será realizado procedimento percutâneo ou incisional. Por favor, corrigir e uniformizar a informação no projeto e no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil;
- Incluir no TCLE a descrição completa de extração de fragmentos de pele e músculo e sua consequente cicatriz – dimensões, quantidade, riscos, danos e desconforto/dor atrelados ao ato.

RESPOSTA: Baseado na evidência científica no tema, nas recomendações de sociedades internacionais, e na grande experiência da Unifesp no procedimento, optamos por manter a remoção de 4 fragmentos de tecido muscular. O procedimento será realizado pela Profa. Dra.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

Helga Silva, responsável pelo Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna do Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica (CEDHIMA) da Unifesp. A Profa. Helga possui vasta experiência no método, com mais de 300 procedimentos realizados na Instituição, com linha de pesquisa estabelecida na área, com artigos já publicados no tema (<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2019.02.003>), utilizando como referência os mais recentes guidelines europeus de Hipertermia Maligna (doi: 10.1093/bja/aeu225). Como observação, o procedimento de biópsia muscular é parte do arsenal diagnóstico de hipertermia maligna. O CEDHIMA possui acreditação internacional como centro de referência da América Latina para o diagnóstico de Hipertermia Maligna e realização deste tipo de biópsia (site: <https://www.emhg.org/mh-units/2018/1/7/so-paulo>) – Figura 1 – além de reconhecimento nacional como centro de expertise para criação da política Estadual de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento de Hipertermia Maligna, conforme Decreto nº 46.601, de 12 de Março de 2002 e Resolução SS – 23, de 27-02-2004. Assim, destaca-se que o procedimento em questão (biópsia muscular incisional) é de domínio técnico da nossa equipe de pesquisa, com reconhecimento nacional e internacional de qualidade e segurança.

- A biópsia muscular ocorrerá por procedimento cirúrgico incisional. Documentos (Projeto Detalhado, TCLE, Plataforma Brasil) foram revisados e uniformizados para “Biópsia Muscular Incisional”.

- Modifica-se em TCLE, sob item “Visita 4 – Biópsia Muscular Incisional” (pg. 5): “Será realizada a coleta de amostra de tecido muscular na região da coxa (músculo quadríceps femoral). Para isto, você será internado e realizará o procedimento no Centro Cirúrgico do Hospital São Paulo sob sedação e anestesia usualmente regional com bloqueio de nervos periféricos (porém, poderá ser realizada anestesia raquimedular ou venosa geral, a depender da avaliação clínica do médico que realizará o procedimento). Neste procedimento, você será deitado de lado, será realizada limpeza adequada da região lateral da coxa onde será feita a cirurgia, será usado bisturi para realizar um corte de aproximadamente 6 centímetros no músculo quadríceps femoral, de onde serão coletados 4 fragmentos de tecido muscular para análise. Após, será realizada sutura (costura da pele e de tecidos mais profundos) e colocação de curativo compressivo. É esperado que por alguns dias ocorra dor e inchaço no local da cirurgia. Além disso, depois da cicatrização será formada uma cicatriz do tamanho do corte, prevista de aproximadamente 5 a 7cm de largura.”

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

- Quanto tempo o participante permanecerá no hospital?

RESPOSTA: O período intra-hospitalar previsto é de 6-8h, com período de observação mínima de 4 horas. Os pacientes serão liberados apenas após passar efeito da anestesia.

- Será solicitado acompanhante?

RESPOSTA: Sim.

- Será oferecida refeição também ao acompanhante? Será garantido transporte?

RESPOSTA: A participação na pesquisa não envolve custos, tampouco compensações financeiras. Os gastos com transporte e alimentação serão todos ressarcidos pelos pesquisadores para todos os participantes. Enquanto estiverem presentes em Centro Cirúrgico serão fornecidas refeições ao paciente e acompanhante.

- Qual o tempo de jejum pré-operatório?

RESPOSTA: O tempo de jejum será de 8 horas para alimentos sólidos e de 2 horas para líquidos.

- Quem será o cirurgião geral ou ortopedista que irá proceder a biopsia muscular?

RESPOSTA: Biopsia muscular faz parte da atuação do neurologista e será feita pela pesquisadora Profa. Dra. Helga C. A. Silva. A Profa. Helga tem experiência no procedimento e realiza pesquisa na área, com aprovação CEP (CAAE 73681017.9.0000.5505).

- Biópsia Pele: O texto inicialmente explica uma biopsia de pele de 3 ou 5 mm. Mas não está claro se será um único fragmento e depois fracionado ou vários fragmentos do mesmo local onde foi realizada a biopsia muscular.

RESPOSTA: A biopsia muscular está padronizada na coxa e a biopsia de pele na perna (informação atualizada no projeto). A biópsia de pele da região da perna será um único fragmento e depois fracionado.

- Quem fará a Biópsia de Pele?

RESPOSTA: A biópsia de pele será realizada por médico devidamente capacitado da equipe da Profa. Helga A. C. Silva. A biópsia de pele é um procedimento clínico ambulatorial de baixa complexidade. Informação atualizada no projeto.

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- Por que não fazer os dois procedimentos no mesmo ato, expondo menos o participante da pesquisa a dois procedimentos. Caso não seja possível fazer no mesmo momento, explicar o motivo.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

RESPOSTA: As biópsias têm sua técnica padronizada em locais diferentes (coxa vs. perna) e em momentos diferentes, para que o paciente não precise lidar com dois curativos em locais diferentes ao mesmo tempo. A biópsia de pele é um procedimento ambulatorial, com complexidade de cuidados pós-procedimento inferiores à biópsia muscular.

PARECER DO CEP: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. Submeter o participante a novo procedimento anestésico, mesmo que ambulatorial e com anestesia local, expõe desnecessariamente o participante a mais riscos. Portanto, solicita-se que a metodologia seja revista e os dois procedimentos sejam realizados no mesmo ato anestésico.

RESPOSTA: Após revisão da metodologia do projeto atual, optado por exclusão do procedimento de biópsia percutânea de pele. Será mantida apenas a biópsia muscular incisional em um único tempo cirúrgico, com descrição revisada e uniformizada em novos documentos (Versão 4 - projeto Detalhado, TCLE, Plataforma Brasil).

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- Acrescentar nos “riscos a Anestesia Geral, cicatriz cirúrgica”.

RESPOSTA: Inserido em TCLE, sob item “Riscos em participar da pesquisa”, subitem “Visita 4 - Biópsia Muscular Incisional” (pg. 14):

Riscos relacionados à anestesia:

- Bloqueio neurovascular (regional): reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, hematoma no local da injeção, sensação de formigamento, dormência transitória do membro, náusea, vômito, coceira e dor no local da injeção.

- Bloqueio Raquimedular: reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, dor de cabeça, náusea, vômito, pressão arterial baixa, retenção urinária, coceira e dor no local da injeção.

- Anestesia venosa geral: reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, hematoma no local da injeção, dor de cabeça, náusea, vômito, pressão arterial baixa, dificuldade para respirar, retenção urinária, coceira e dor no local da injeção.

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

NOVA PENDENCIA 15: Na eventualidade de reação adversa moderada ou grave com o uso da Piridostigmina. Como o participante poderá entrar em contato com a Equipe de pesquisa? Como será a logística de atendimento da urgência? Poderá ser encaminhado ao Hospital? Qual hospital?

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

CEP: 04.023-900

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

Haverá equipe 24/7 para assegurar atendimento ao participante nesta eventualidade? Caso seja o Hospital São Paulo, enviar DECLARAÇÃO DE INFRAESTRUTURA assinada pela Direção Clínica do Hospital São Paulo.

RESPOSTA: Em caso de reação moderada à grave, o paciente poderá entrar em contato com a Equipe de Pesquisa pelos canais disponibilizados no TCLE, sendo eles: telefone celular exclusivo da pesquisa e telefone celular do Pesquisador Principal. O telefone exclusivo da pesquisa (11 93345-2427) ficará disponível 24 horas e 7 dias da semana e ficará sob responsabilidade da médica Ana Carolina Duarte. A Dra Ana Carolina Duarte é médica pneumologista, devidamente habilitada para orientações em cenários de urgência. Se pertinente à gravidade, o participante da pesquisa será encaminhado ao Pronto Socorro do Hospital São Paulo. A gravidade de cada caso será avaliada pelo médico responsável pelo atendimento telefônico.

Assim como solicitado, realizaremos o envio da Declaração de Infraestrutura assinada pela Diretoria Clínica do Hospital São Paulo, o mesmo será anexado na Plataforma Brasil como Declaração_de_InfraestruturaHSP.

Inclui-se no TCLE, na pgs. 6-7, o parágrafo: "Todo participante que apresentar eventos adversos durante o uso da medicação e/ou complicações relacionadas aos procedimentos realizados, seja durante ou após, poderão entrar em contato com os pesquisadores principais: Prof. Dr. Rudolf Krawczenko Feitoza de Oliveira via Tel (11) 94369-9918, e-mail: rudolf.oliveira@unifesp.br ou Dra Ana Carolina Bombardi Duarte via Tel (11) 93345-2427, e-mail: acb.duarte@unifesp.br, sendo o número (11) 93345-2427 um telefone exclusivo da pesquisa, o qual deverá ser utilizado como primeira escolha em casos de emergência ou urgência. Caso seja necessária sua internação hospitalar, você será encaminhado para o setor de internação do Hospital São Paulo, sem custo algum."

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

NOVA PENDENCIA 16: Serão recrutados indivíduos saudáveis, assintomáticos, que tiveram ou não COVID19, e que tenham sexo e idade similar aos pacientes com COVID longa, também serão incluídos no estudo. Como serão recrutados os participantes saudáveis? Quais análises e/ou exames a que deverão ser submetidos para serem considerados saudáveis? Incluir um tópico à parte no projeto sobre o grupo controle/placebo.

RESPOSTA: Inclui-se no Projeto Detalhado, sob item "4.3 Grupo de Indivíduos Saudáveis" (pgs. 29-30): "Os voluntários saudáveis participarão exclusivamente da Visita 3 do protocolo e serão

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

recrutados entres integrantes da comunidade da UNIFESP, sempre tentando aproximar as idades dos pacientes com COVID longa.

O grupo saudável será composto por pessoas de ambos os sexos, e deverão apresentar as seguintes características: i) ausência sintomas de COVID longa e ausência de doenças previamente diagnosticadas; ii) não fazerem o uso regular de medicamentos ou suplementos; iii) não serem tabagistas; iv) não serem atletas; v) possuírem espirometria normal; e vi) possuírem eletrocardiograma normal.

Em relação ao grupo controle, os voluntários saudáveis não entrarão na intervenção, e, portanto, não serão randomizados entre grupo droga/placebo. Os controles saudáveis participarão apenas da Visita 3 e serão comparados aos pacientes com COVID longa, independente da intervenção. Os grupos droga/placebo serão compostos apenas por pacientes com COVID longa.”

NOVA PENDENCIA 17: Quanto aos riscos: Não cabe ao pesquisador e sua equipe minimizar os riscos e, sim, detalhar todos os riscos possíveis no TCLE com linguagem acessível ao participante. Por favor, verifique abaixo se os riscos listados são aplicáveis à sua pesquisa e inclua no projeto e no TCLE:

Procedimentos não invasivos:

- Prova de função pulmonar: tosse, piora da dispneia, precordialgia/angina, lipotimia e pré-síncope/síncope e queda da própria altura;
- Testes autonômicos: hipotensão, palpitações, precordialgia/angina, lipotimia e pré-síncope/síncope e queda da própria altura
- Teste de equilíbrio corporal: lipotimia, pré-síncope/síncope, desequilíbrio e queda da própria altura.

Procedimentos invasivos:

- Riscos com a passagem do cateter pela veia interna do pescoço: dor, sangramento, embolia, não funcionamento do cateter e necessidade de troca, infecção no local da punção e sistêmica (sepse), lesão vascular e lesão valvar.

RESPOSTA: Segue abaixo a lista de riscos elencados acima e sua aplicabilidade ao presente projeto de pesquisa:

1) Procedimentos não invasivos

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

- Prova de função pulmonar: Aplicáveis
- Testes autonômicos: Aplicáveis
- Teste de Equilíbrio Corporal: Aplicáveis

2) Procedimentos invasivos:

- Riscos com a passagem do cateter pela veia interna do pescoço:
 - Dor, sangramento, embolia, não funcionamento do cateter e necessidade de troca, lesão vascular, infecção local: Aplicáveis.

Entretanto é importante ressaltar que a equipe possui experiencia de mais de 1300 exames, não sendo evidenciado nenhum caso de embolia, infecção local ou lesão vascular.

- Infecção e sistêmica e lesão valvar: Não aplicáveis.

Os cateteres utilizados neste procedimento permanecem in loco por tempo inferior a 90 minutos, com sua inserção sendo realizada em ambiente completamente estéril e não sendo descrito na literatura quadro de infecção sistêmica em procedimentos de Cateterismo Cardíaco Direito de repouso ou exercício do gênero. Da mesma forma, lesão valvar não é uma complicação inerente ao procedimento, dadas as características do cateter de Swan-Ganz (maleável, não rígido). É importante ressaltar que a equipe de pesquisa envolvida no presente projeto já realizou mais de 1300 procedimentos de cateterização cardíaca direita, não havendo nenhum caso de infecção sistêmica ou lesão valvar.

Modificados os parágrafos do Projeto Detalhado, sob item “6. Riscos e Benefícios” (pgs. 32) para inclusão de riscos adicionais:

“6.1 Procedimentos não invasivos:

- Questionários para avaliação de sintoma e Testes de avaliação da cognição: constrangimento do paciente durante a aplicação, quebra de sigilo na manipulação dos dados.
- Prova de função pulmonar e testes de pressões inspiratória e expiratória máximas: tosse, piora transitória da dispneia, precordialgia/angina, lipotímia, queda da própria altura e pré-síncope/síncope;
- Teste de fadigabilidade e preensão manual: dor nas mãos, adinamia e fraqueza/astenia.
- Testes autonômicos: hipotensão, palpitações, precordialgia/angina, lipotímia, desequilíbrio, queda da própria altura e pré-síncope/síncope;
- Teste de equilíbrio corporal: lipotímia, pré-síncope/síncope, desequilíbrio e queda da própria altura.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

6.2 Procedimentos invasivos:

- Teste cardiopulmonar de exercício invasivo (iCPET): dor, hematomas e sangramentos nos locais de punção dos cateteres, trombose local ou à distância, infecção no local da punção, lesão vascular, ocorrência de palpitações (arritmia) transitórias, precordialgia/angina, lipotímia, pré-síncope/síncope e cansaço desproporcional ao nível do esforço realizado durante o exame
- Coleta de sangue: dor local, sangramento, hematomas e quebra de sigilo na manipulação dos dados;
- Biópsia percutânea muscular: dor, eritema, sangramento e edema local são os mais frequentes. Pode ocorrer ainda infecção local e hematomas.
- Riscos relacionados à anestesia:
 - Bloqueio neurovascular (regional): alergia, anafilaxia, hematoma, parestesia local, paresia transitória, náuseas e vômitos, prurido e dor no local de punção.
 - Bloqueio Raquimedular: alergia, anafilaxia, hematoma, cefaleia, parestesia local, paresia transitória, cefaleia, retenção urinária, hipotensão, náuseas, vômitos, hipotensão, retenção urinária, prurido e dor no local de punção.
 - Anestesia venosa geral: alergia, anafilaxia, hematoma, cefaleia, náuseas, vômitos, hipotensão, dispneia/depressão respiratória, retenção urinária, prurido e dor no local de punção."

Modificados os parágrafos do TCLE, sob item "Riscos em participar da pesquisa" (pgs. 6-7) para inclusão de riscos adicionais em linguagem acessível:

"Visita 1: Questionários para avaliação de sintomas: constrangimento do paciente durante avaliação clínica e na aplicação de questionários e quebra de sigilo na manipulação dos dados. Prova de função pulmonar e Teste de pressões inspiratória e expiratória máximas: tosse, sensação de falta de ar, dor no peito, tontura, sensação de desmaio, queda da própria altura. Teste de fadigabilidade e preensão manual: dor nas mãos, cansaço e fraqueza.

Visita 2: Teste cardiopulmonar de exercício invasivo com punção de veia jugular profunda (pescoço) e artéria radial (punho): dor local, roxo na pele por sangue (hematoma), sangramento excessivo no local de punção dos cateteres e, se mal funcionamento do catéter, será necessária a troca do mesmo com nova punção. Há também risco de trombose local ou à distância, infecção no local da punção, lesão vascular, ocorrência de palpitações (arritmias), dor no peito, tontura, sensação de desmaio e cansaço desproporcional ao nível do esforço realizado durante o exame. Para a coleta de sangue durante o teste e análise: quebra de sigilo na manipulação dos dados.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

CEP: 04.023-900

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

Visita 3: Coleta de sangue venoso em repouso: dor local, sangramento mínimo, hematomas, trombose local ou à distância, infecção no local da punção, lesão vascular e quebra de sigilo na manipulação dos dados. Testes de equilíbrio corporal: queda transitória da pressão, palpitações, dor no peito, tontura, sensação de desmaio, desequilíbrio e queda da própria altura. Testes de avaliação da cognição, ansiedade e depressão: constrangimento do paciente durante a aplicação de questionários e quebra de sigilo na manipulação dos dados

Visita 4: Biópsia percutânea muscular: dor, vermelhidão, sangramento e inchaço local são os mais frequentes. Pode ocorrer ainda infecção local e hematoma. Uma pequena cicatriz é esperada após o procedimento. Riscos relacionados à anestesia:

- Bloqueio neurovascular (regional): reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, hematoma no local da injeção, sensação de formigamento, dormência transitória do membro, náusea, vômito, coceira e dor no local da injeção.

- Bloqueio Raquimedular: reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, dor de cabeça, sensação de formigamento, dormência transitória do membro, náusea, vômito, pressão arterial baixa, retenção urinária, coceira e dor no local da injeção.

- Anestesia venosa geral: reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, hematoma no local da injeção, dor de cabeça, náusea, vômito, pressão arterial baixa, dificuldade para respirar, retenção urinária, coceira e dor no local da injeção."

PARECER DO CEP: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. Revisar e esclarecer se será procedimento percutâneo ou incisional.

RESPOSTA: A biópsia muscular ocorrerá por procedimento cirúrgico incisional. Documentos (Projeto Detalhado, TCLE, Plataforma Brasil) foram revisados e uniformizados para "Biópsia Muscular Incisional". Modifica-se em TCLE, sob item "Riscos em participar da pesquisa" (pg. 6-7): "Visita 4: Biópsia muscular incisional: dor, vermelhidão, sangramento e inchaço local são os mais frequentes. Pode ocorrer ainda infecção local e formação de hematoma (mancha roxa de sangue). Uma cicatriz com tamanho de aproximadamente 5 a 7cm de largura, do corte realizado durante a cirurgia, é esperada após o procedimento.

Riscos relacionados à cicatrização: rompimento da sutura (pontos), abertura do corte, infecção, formação de quelóide e mancha na pele no local do corte.

Riscos relacionados à anestesia:

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

- Bloqueio neurovascular (regional): reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, hematoma no local da injeção, sensação de formigamento, dormência transitória do membro, náusea, vômito, coceira e dor no local da injeção.

- Bloqueio Raquimedular: reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, dor de cabeça, sensação de formigamento, dormência transitória do membro, náusea, vômito, pressão arterial baixa, retenção urinária, coceira e dor no local da injeção.

- Anestesia venosa geral: reação alérgica, vermelhidão de áreas do corpo, hematoma no local da injeção, dor de cabeça, náusea, vômito, pressão arterial baixa, dificuldade para respirar, retenção urinária, coceira e dor no local da injeção.”

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

NOVA PENDENCIA 18: Quanto ao TCLE. Com base no que foi discutido em plenária, na reunião com o pesquisador e o que foi elencado acima, por favor inclua em linguagem acessível:

- Como os participantes serão alocados em grupos e as diferenças entre os dois grupos;
- Todos os procedimentos invasivos previstos, em ambos os grupos, inclusive previsão de dor, pós-operatório, necessidade de anestesia geral, riscos atrelados, necessidade de acompanhante, entre outros;
- Detalhes da biopsia e previsão de cicatriz no local;
- Detalhar os medicamentos pós-operatórios para controle da dor e inflamação após os procedimentos invasivos;
- Locais onde serão realizados cada procedimento;
- Previsão de fornecimento de alimentação e transporte ao participante e ao acompanhante (ambos não podem ter despesas para a participação);
- Plano de ação para eventos adversos, urgências e necessidade de suporte: a quem o qual o local o participante deve recorrer; nome do pesquisador, e-mail e telefone celular 24 horas/7 dias por semana.

RESPOSTAS:

- Como os participantes serão alocados em grupos e as diferenças entre os dois grupos

RESPOSTA: Modificado texto em TCLE, sob o item “Justificativa para realização da pesquisa” (pg. 2): “A primeira etapa da pesquisa consistirá na realização de exames variados e questionários

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

específicos para avaliação dos sintomas, e, depois, conforme os resultados dos exames, uma parte dos participantes, onde for identificado a disfunção de pré-carga, será convidada a participar da segunda etapa, que consiste no uso de um medicamento chamado piridostigmina que age sobre o sistema nervoso autônomo. Nesta segunda etapa, através de sorteio de forma aleatória por ferramenta online, uma parte dos participantes receberá o medicamento e outra receberá o placebo (sem medicamento). Após o uso da medicação por 4 a 8 semanas, repetiremos os mesmos testes em todos os participantes para conferir se o medicamento gerou efeitos positivos conforme esperado.”

Uma vez que todos os pacientes randomizados terão o diagnóstico de Disfunção de Pré-Carga por iCPET, os grupos Piridostigmina vs. Placebo terão características semelhantes, não sendo nossa expectativa encontrar diferenças entre eles. Ressaltamos que ambos os grupos randomizados (Piridostigmina e Placebo) serão submetidos aos mesmos processos não invasivos e invasivos tanto na avaliação inicial, quanto na reavaliação após tratamento.

- Todos os procedimentos invasivos previstos, em ambos os grupos, inclusive previsão de dor, pós-operatório, necessidade de anestesia geral, riscos atrelados, necessidade de acompanhante, entre outros; RESPOSTA: Em TCLE (pgs. 4-5), realizada modificação do item “Riscos em participar da pesquisa” com inclusão de todos os riscos em linguagem acessível, descrita em RESPOSTA à NOVA PENDÊNCIA 17. Também realizada modificação do item “Procedimentos aos quais será submetido(a)”, sub-item “Visita 4 – Biópsia Muscular” com inclusão da descrição do procedimento de biópsia em RESPOSTA à NOVA PENDÊNCIA 14d, SUBITEM 2: “Será realizada a coleta de amostra de tecido muscular na região da coxa. Para isto, você será internado e realizará o procedimento no Centro Cirúrgico do Hospital São Paulo sob sedação e anestesia usualmente regional com bloqueio de nervos periféricos (porém poderá ser realizada anestesia raquimedular ou venosa geral, a depender da avaliação clínica do médico que realizará o procedimento). Neste procedimento, haverá a formação de uma cicatriz pequena na coxa (cerca de 5mm). A biópsia de pele será realizada no ambulatório do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE), localizado no 3º andar do prédio do Pronto Socorro do Hospital São Paulo). A anestesia será local e o local da biópsia será na perna. A partir das amostras de tecido coletadas quantificaremos alterações em neurônios que controlam as glândulas que produzem suor e células musculares.”

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

- Detalhes da biópsia e previsão de cicatriz no local;

RESPOSTA: Adicionado em TCLE, sob item “Riscos em participar da pesquisa” e subitem “Visita 4: Biópsia percutânea muscular”, pg. 7, a formação de cicatriz no local de biópsia: “Uma pequena cicatriz é esperada após o procedimento”.

PARECER DO CEP: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. Se for realizada biópsia INCISIONAL, esta informação não é compatível. FAVOR ESCLARECER E CORRIGIR em todos os documentos. Ainda, solicita -se não tentar minimizar o dano causado (“Uma pequena cicatriz é esperada após o procedimento”) e, sim, explicar em detalhes a cicatriz e dor esperada com o ato cirúrgico. Salienta-se que o TCLE deve ser apresentado ao participante, com a explicação detalhada de todas as informações contidas e não apenas ‘entregue’ a ele/a.

RESPOSTA: A biópsia muscular ocorrerá por procedimento cirúrgico incisional. Documentos (Projeto Detalhado, TCLE, Plataforma Brasil) foram revisados e uniformizados para “Biópsia Muscular Incisional”. O TCLE será sempre apresentado ao paciente por um dos pesquisadores médicos principais (Dra Ana Carolina Duarte ou Dr Rudolf Oliveira), com explicação detalhada dos procedimentos previstos, riscos, benefícios e opção livre de saída do projeto em qualquer momento desejado, sem impactar seu tratamento vigente.

- Modifica-se em TCLE, sob item “Visita 4 – Biópsia Muscular Incisional” (pg. 5): “Será realizada a coleta de amostra de tecido muscular na região da coxa (músculo quadríceps femoral). Para isto, você será internado e realizará o procedimento no Centro Cirúrgico do Hospital São Paulo sob sedação e anestesia usualmente regional com bloqueio de nervos periféricos (porém, poderá ser realizada anestesia raquimedular ou venosa geral, a depender da avaliação clínica do médico que realizará o procedimento). Neste procedimento, você será deitado de lado, será realizada limpeza adequada da região lateral da coxa onde será feita a cirurgia, será usado bisturi para realizar um corte de aproximadamente 5 a 7 centímetros na pele, para acessar o músculo quadríceps femoral, de onde serão coletados 4 fragmentos de tecido muscular de 0,5 por 2,5 cm para análise. Após, será realizada sutura (costura da pele e de tecidos mais profundos) e colocação de curativo compressivo. É esperado que por alguns dias ocorra dor e inchaço no local da cirurgia. Além disso, depois da cicatrização será formada uma cicatriz do tamanho do corte, prevista de aproximadamente 5 a 7cm de largura.”

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

- Detalhar os medicamentos pós-operatórios para controle da dor e inflamação após os procedimentos invasivos;

RESPOSTA: Introduzido no TCLE, sob item "" e subitem "Visita 4 - Biópsia Muscular", pg. 5: "Para controle da dor após os procedimentos invasivos, é recomendado o uso de bolsa de gelo e/ou analgésicos (Ex. Dipirona, Paracetamol). Todos os custos com medicamentos serão cobertos pela pesquisa."

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

- Locais onde serão realizados cada procedimento;

RESPOSTA: Informamos e revisamos os documentos (TCLE, Projeto, Plataforma Brasil) para uniformidade das informações:

- Visita 1: Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) localizado no 3o. Andar do Prédio do Pronto Socorro do hospital São Paulo (R. Napoleão de Barros 771).

- Visita 2: Setor de Hemodinâmica do Hospital São Paulo, localizado na Rua Napoleão de Barros, 715 (andar térreo) e Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) localizado no 3o. Andar do Prédio do Pronto Socorro do Hospital São Paulo (R. Napoleão de Barros 771). O transporte do paciente entre o setor de Hemodinâmica e o SEFICE é considerado um transporte intra-hospitalar por haver comunicação interna direta entre eles.

- Visita 3: Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) localizado no 3o. Andar do Prédio do Pronto Socorro do Hospital São Paulo (R. Napoleão de Barros 771).

- Visita 4: Centro cirúrgico do Hospital São Paulo, localizado na Rua Napoleão de Barros, 715

- Previsão de fornecimento de alimentação e transporte ao participante e ao acompanhante (ambos não podem ter despesas para a participação);

RESPOSTA: Incluído em TCLE, sob item "Procedimentos aos quais será submetido(a)", pg. 3: "A alimentação e transporte do participante e do acompanhante serão cobertas pela pesquisa. Na Visita 3 você será orientado a realizar uma refeição (café da manhã) após a coleta de sangue, nas dependências do Hospital São Paulo (Local: piso térreo, Rua Napoleão de Barros, 715o). No caso da necessidade de almoço, você será orientado a alimentar-se nos perímetros do Hospital São Paulo. Durante a visita 4, enquanto estiver no Centro Cirúrgico serão fornecidas refeições a você e seu

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

acompanhante.”

- Plano de ação para eventos adversos, urgências e necessidade de suporte: a quem o qual o local o participante deve recorrer; nome do pesquisador, e-mail e telefone celular 24 horas/7 dias por semana.

RESPOSTA: Já inserido em TCLE (pg. 7), em RESPOSTA a NOVA PENDÊNCIA 15: “Todo participante que apresentar eventos adversos durante o uso da medicação e/ou complicações relacionadas aos procedimentos realizados, seja durante ou após, poderão entrar em contato com os pesquisadores principais: Prof. Dr. Rudolf Krawczenko Feitoza de Oliveira via Tel (11) 94369-9918, e-mail: rudolf.oliveira@unifesp.br ou Dra Ana Carolina Bombardi Duarte via Tel (11) 93345-2427, e-mail: acb.duarte@unifesp.br, sendo o número (11) 93345-2427 um telefone exclusivo da pesquisa, o qual deverá ser utilizado como primeira escolha em casos de emergência ou urgência. Caso seja necessária sua internação hospitalar, você será encaminhado para o setor de internação, sem custo algum.”

PARECER DO CEP QUANTO AO TCLE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. A descrição dos riscos e danos no TCLE está insuficiente. Por ex., a forma de retirada de tecido muscular, o tamanho dos fragmentos e o tamanho da cicatriz deverão estar explicitados no documento, assim como as consequências do procedimento e os danos inerentes ao procedimento.

RESPOSTA: Após revisão, optado por não realizar biópsia de pele, mantendo-se apenas a biópsia muscular. Com isso, os documentos (Projeto Detalhado, TCLE, Plataforma Brasil), foram revisados de forma a uniformizar informações do procedimento de biópsia incisional muscular; e em TCLE incluído em detalhes a descrição do procedimento, riscos aplicáveis e a formação de cicatriz no local.

- Modifica-se em TCLE, sob item “Visita 4 – Biópsia Muscular Incisional” (pg. 5): “Será realizada a coleta de amostra de tecido muscular na região da coxa (músculo quadríceps femoral). Para isto, você será internado e realizará o procedimento no Centro Cirúrgico do Hospital São Paulo sob sedação e anestesia usualmente regional com bloqueio de nervos periféricos (porém, poderá ser realizada anestesia raquimedular ou venosa geral, a depender da avaliação clínica do médico que realizará o procedimento). Neste procedimento, você será deitado de lado, será realizada limpeza adequada da região lateral da coxa onde será feita a cirurgia, será usado bisturi para realizar um corte de aproximadamente 5 a 7 centímetros na pele, para acessar o músculo quadríceps femoral, de onde serão coletados 4 fragmentos de tecido muscular de 0,5 por 2,5 cm para análise. Após, será realizada sutura (costura da pele e de tecidos mais profundos) e colocação de curativo

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

CEP: 04.023-900

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 6.435.797

compressivo. É esperado que por alguns dias ocorra dor e inchaço no local da cirurgia. Além disso, depois da cicatrização será formada uma cicatriz do tamanho do corte, prevista de aproximadamente 5 a 7cm de largura.”

Obs. Durante o processo de revisão do projeto detalhado houve a exclusão completa do item “4.2.4.2. Biópsia de Pele (Punch)” (previamente nas págs. 28-29).

PARECER CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Solicitação do CEP-UNIFESP: a partir desta data, solicita-se o envio de relatório semestral com a descrição completa dos participantes incluídos, o processo de obtenção do TCLE, etapas concluídas, eventos adversos ou desvios de protocolo, além das medidas necessárias para mitigar quaisquer intercorrências ocorridas no período. Descrever também cada participante que tenha saído ou tenha sido retirado do estudo e os motivos para isso.

Por favor, mencionar nos prontuários de cada paciente/participante, que o mesmo foi incluído neste estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 466, de 2012 e/ou Resolução CNS n.º 510, de 2016, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

1 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação toda proposta de modificação ao projeto original, incluindo necessárias mudanças no cronograma da pesquisa, deverá ser encaminhada por meio de emenda pela Plataforma Brasil.

2 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil.

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

CEP: 04.023-900

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 6.435.797

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2059252.pdf	17/10/2023 12:08:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_longa_V4_17102023.docx	17/10/2023 12:06:19	ANA CAROLINA BOMBARDI DUARTE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_longa_V4_17102023.docx	17/10/2023 12:06:12	ANA CAROLINA BOMBARDI DUARTE	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA_V4_17102023.docx	17/10/2023 12:05:53	ANA CAROLINA BOMBARDI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_InfraestruturaHSP.pdf	26/09/2023 20:20:42	ANA CAROLINA BOMBARDI DUARTE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Anuencia_TMC.pdf	08/08/2023 09:43:18	ANA CAROLINA BOMBARDI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Anuencia_MV.pdf	08/08/2023 09:43:07	ANA CAROLINA BOMBARDI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_COVID_longa.pdf	12/05/2023 12:14:35	ANA CAROLINA BOMBARDI	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Cadastro_CEP_COVID_longa.pdf	12/05/2023 12:13:02	ANA CAROLINA BOMBARDI	Aceito
Outros	COVID_Longa_Poster.pdf	27/04/2023 16:10:41	ANA CAROLINA BOMBARDI	Aceito
Outros	Oficio_CoEPE_COVID_longa.pdf	19/04/2023 11:57:02	ANA CAROLINA BOMBARDI	Aceito
Outros	Termo_Outorga_COVID_longa.pdf	19/04/2023 11:55:29	ANA CAROLINA BOMBARDI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 19 de Outubro de 2023

Assinado por:

Paula Midori Castelo Ferrua
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Botucatu, 740, Térreo

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-4343

E-mail: cep@unifesp.br