



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da pielonefrite em gestantes sobre a atividade dos transportadores de membrana OATP1B1 e OCT2

Pesquisador: ANA CLAUDIA RABELO E SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67986823.4.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.045.166

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios" e "Comentários e Considerações sobre a Pesquisa" foram retiradas do documento PB e de seus anexos.

Contexto/Justificativa: A presente pesquisa visa elucidar como a pielonefrite (a infecção mais grave do trato urinário na gravidez, com evidente componente inflamatório) modula a atividade dos transportadores de membrana em gestantes, possibilitando melhor embasamento futuro para a utilização de fármacos com mais segurança nessa população especial e para auxiliar na previsão da exposição fetal a drogas. **Objetivo:** Avaliar a influência da pielonefrite na atividade dos transportadores OATP1B1 e OCT2 durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez (empregando rosuvastatina e metformina como fármacos marcadores). **Métodos:** Estudo observacional, longitudinal e prospectivo, no qual serão investigadas 13 gestantes diagnosticadas com pielonefrite que estejam no segundo ou terceiro trimestres de gravidez, com indicação de tratamento com antibióticos endovenosos. O protocolo clínico ocorrerá no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRPUSP) e será dividido em: a) Fase I, realizada na Divisão de Obstetrícia do HC-FMRPUSP, onde serão coletadas amostras sanguíneas para realização

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



Continuação do Parecer: 6.045.166

de exames bioquímicos e hematológicos, análise de citocinas inflamatórias e do genótipo. Em seguida, será administrada dose única oral dos fármacos marcadores: rosuvastatina (5 mg) e metformina (500 mg), com coletas seriadas de sangue por 24 h, as quais serão congeladas e armazenadas até a análise farmacocinética;

b) Fase II, realizada na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC), em data conveniente para a participante após o término no tratamento subsequente com antibióticos orais, onde serão realizados todos os mesmos procedimentos descritos na Fase I (exceto a análise do genótipo).

As análises serão realizadas no Laboratório de Farmacocinética Clínica (PKCLIN) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRPUSP), empregando cromatografia líquida de ultra eficiência com detecção por espectrometria de massas (UPLC-MS/MS), por meio de protocolos já validados e outros a serem desenvolvidos. Os parâmetros farmacocinéticos (AUC e clearance total) serão calculados com base nas concentrações plasmáticas obtidas experimentalmente por meio do software Phoenix WinNonlin. Os dados do projeto serão armazenados e gerenciados usando o Research Electronic Data Capture (REDCap). As análises estatísticas serão realizadas com auxílio do software R. A disposição cinética dos fármacos marcadores será avaliada entre as fases (antes e após o tratamento) através do teste t de Student ou o teste não paramétrico de Wilcoxon. A relação entre o clearance renal da rosuvastatina com os biomarcadores CP-I e CP-III será avaliada pelo coeficiente de Pearson; todos com nível de significância fixado em 5%.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.045.166

-Avaliar a influência da pielonefrite na atividade dos transportadores OATP1B1 e OCT2 durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez (empregando rosuvastatina e metformina como fármacos marcadores).

Objetivo Secundário:

- a) Comparar as atividades de OATP1B1 e OCT2 em gestantes com pielonefrite antes e após o tratamento de pielonefrite com cefuroxima ou ceftriaxona, empregando, respectivamente, os fármacos marcadores rosuvastatina e metformina;
- b) Avaliar as concentrações plasmáticas das citocinas IFN-, TNF-, IL-6, IL-8 e da proteína C reativa nas gestantes com diagnóstico de pielonefrite antes e após o tratamento com o antibiótico;
- c) Desenvolver e validar o método de determinação dos biomarcadores endógenos coproporfirinas CP-I e CP-III, empregando cromatografia líquida de ultra eficiência com detecção por espectrometria de massas (UPLC-MS/MS);
- d) Investigar se os valores de área sob a curva (AUC) da rosuvastatina em gestantes com pielonefrite antes e após o tratamento com cefuroxima ou ceftriaxona apresentam a mesma tendência que os valores das concentrações dos biomarcadores endógenos CP-I e CP-III em plasma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não se espera nenhum risco devido ao uso dos fármacos marcadores rosuvastatina e metformina que possa afetar a saúde das participantes ou do feto, diante da baixa dose utilizada para este estudo. No entanto, com superdosagem, o que não é o caso deste estudo, poderá haver manifestação dos sintomas: dor de cabeça, dores musculares, sensação de fraqueza, prisão de ventre, tontura, enjoo e dor abdominal (para a rosuvastatina) e diarreia, enjoo, vômitos, fraqueza, dor de cabeça e dores abdominais (para a metformina). Esses dois fármacos marcadores já são aprovados para uso clínico, não havendo teste de novos medicamentos. Com relação às coletas de sangue realizadas durante as 24 horas de internação, através de escalpe, serão realizadas por profissionais da enfermagem atuantes no HC-FMRPUSP, mas, ainda assim, podem gerar inconvenientes tais como dor e hematoma no local da coleta. Além disso, há o desconforto do deslocamento e da permanência no HC-FMRPUSP por 24 horas em cada uma das fases do estudo (porém, na primeira fase a internação já fará parte do

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



Continuação do Parecer: 6.045.166

tratamento com antibióticos endovenosos).

Benefícios:

Não haverá benefícios diretos para as participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo clínico para as gestantes com pielonefrite com indicação de tratamento com antibióticos endovenosos será dividido nas fases I e II, nas quais cada paciente será comparada consigo mesma em dois momentos (antes e após o tratamento), sendo o próprio controle: Fase I: As gestantes diagnosticadas com pielonefrite serão recrutadas diretamente no CO, onde as pacientes já estarão internadas (ou em outras áreas da Divisão de Obstetrícia do HC- FMRPUSP, como o AMIGO ou a enfermaria do 3º andar, as quais serão posteriormente internadas no CO) e onde ocorrerá a realização da fase I. No início do tratamento com o antibiótico, as pacientes serão avaliadas por exames clínicos e por testes laboratoriais – ureia, creatinina, alanino aminotransferase (ALT), aspartato

aminotransferase (AST), bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama-GT, glicemia, proteínas totais, albumina, 1 glicoproteína ácida, proteína C reativa, lipidograma e hemograma. Esses exames bioquímicos e hematológicos serão realizados rotineiramente de acordo com o protocolo assistencial do setor, e tais dados serão acessados posteriormente (via prontuário eletrônico). Além disso, serão coletados 3 mL de sangue, em tubos contendo EDTA para a análise das citocinas plasmáticas INF-, TNF-, IL-6 e IL-8 e para a análise do genótipo. Após a infusão da primeira dose do antibiótico (cefuroxima 750 mg de 8/8h ou ceftriaxona 1 g de 12/12h), as gestantes receberão dose oral de rosuvastatina (5 mg) e de metformina (500 mg). Amostras seriadas de sangue (volumes aproximados de 3 mL) serão colhidas por meio de punção venosa com escalpe em tubos contendo heparina (Liquemine® 5000 UI, Roche) nos tempos 0; 0,5; 1; 2; 4; 6; 10; 12; 16 e 24 h. Logo após cada ponto de coleta, as amostras serão centrifugadas a 3500 rpm por 10 minutos a 4 °C. As alíquotas de plasma serão separadas e armazenadas a -70 °C até a análise. Conforme o protocolo do Setor de Moléstias Infectocontagiosas em Ginecologia e Obstetrícia do HC-FMRPUSP, após o tratamento antimicrobiano, e ao apresentar melhora do quadro infeccioso (febre, dor lombar, entre outros sintomas), as gestantes receberão alta hospitalar e continuarão o tratamento com antibióticos via oral durante 10-14 dias, de acordo com o protocolo clínico. Fase II: Após o término do tratamento com os antibióticos orais, as gestantes serão convidadas a retornarem ao

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



Continuação do Parecer: 6.045.166

HC-FMRPUSP para nova internação de 24 h, dessa vez na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC). Serão coletados cerca de 5 mL de sangue para a realização dos exames bioquímicos e hematológicos e dosagem das citocinas plasmáticas. Em seguida, serão administrados os fármacos marcadores e realizadas as coletas de amostras de sangue seriadas, conforme protocolo descrito na Fase I.

Critério de Inclusão:

Como critérios de elegibilidade, serão investigadas gestantes diagnosticadas com pielonefrite que estejam no segundo ou terceiro trimestres de gravidez, com indicação de tratamento com antibióticos endovenosos, conforme protocolo clínico do HC-FMRPUSP33 (cefuroxima 750 mg de 8/8h ou ceftriaxona 1 g de 12/12h), atendidas na Divisão de Obstetrícia do HC-FMRPUSP: no Centro Obstétrico (CO), na enfermaria do 3º andar ou no Ambulatório de Moléstias Infectocontagiosas em Ginecologia e Obstetrícia (AMIGO) do HCFMRPUSP.

Critério de Exclusão:

Como critérios de exclusão, serão desconsideradas as gestantes que apresentarem pelo menos uma das seguintes doenças: insuficiência renal crônica, síndromes hipertensivas (hipertensão arterial crônica e/ou pré-eclâmpsia), sofrimento fetal crônico e lúpus eritematoso sistêmico. As gestantes também serão excluídas do protocolo ao utilizarem fármacos inibidores/indutores dos transportadores em questão, que possam interagir com os medicamentos utilizados: probenecida, verapamil, trimetropim, amiodarona, claritromicina, cobicistate, ciclosporina, dronedarona, eritromicina, itraconazol, cetoconazol, lapatinibe, lopinavir, ritonavir, quinidina, ranolazina, saquinavir, ritonavir, verapamil, atazanavir, gemfibrozila, rifampicina, cimetidina, dolutegravir, isavuconazol, pirimetamina, trilaciclib, vandetanibe, dabigatрана, digoxina, edoxabana, atorvastatina, bosentana, docetaxel, elagolix, glecaprevir, gliburida, grazoprevir, letermovir, paclitaxel, pitavastatina, pravastatina, repaglinida, ácido sinvastatina. Como critérios de descontinuidade, estão a decisão da participante em retirar o consentimento a qualquer momento da sua participação no estudo; e participantes que, eventualmente, necessitem de tratamento baseado nos fármacos utilizados como marcadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de resposta de pendência ao Parecer Consubstanciado Número do Parecer: 6.017.310 de 24 de Abril de 2023.

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -
HCFMRP/USP



Continuação do Parecer: 6.045.166

Com relação ao documento da Plataforma Brasil:

1. Há necessidade de se acrescentar entre os riscos, tanto no documento da Plataforma quanto no termo de consentimento e esclarecido, a possibilidade de vazamento de dados coletado no projeto, ainda que se use estratégia para garantir o sigilo dos dados.

Resposta: A descrição foi incluída no TCLE, no item “POSSÍVEIS RISCOS AO PARTICIPAR DESTE ESTUDO” (página 3), e no projeto de pesquisa, item 3.10 (página 14).

Com relação ao projeto:

2. As amostras de sangue coletadas para o estudo de farmacocinética das drogas serão armazenadas temporariamente para dosagem em tempo único? Se sim, há necessidade de solicitar a autorização ao CEP para um biorrepositório das amostras, ainda que não haja intenção de mantê-las guardadas após o término do projeto.

Resposta: Sim. A informação foi incluída no projeto de pesquisa, item 3.5 (página 12), e no TCLE, item “O QUE MAIS SERÁ REALIZADO?” (página 2), sendo encaminhada também a solicitação de criação biorrepositório.

Com relação ao TCLE:

3. Especifique o termo “pielonefrite” de maneira que a paciente voluntária de pesquisa possa entender de maneira clara.

Resposta: A descrição foi incluída no TCLE, no item “POR QUE VOCÊ ESTÁ SENDO CONVIDADA A PARTICIPAR?” (página 1).

4. Há necessidade de se acrescentar entre os riscos, tanto no documento da Plataforma quanto no termo de consentimento e esclarecido, a possibilidade de vazamento de dados coletado no projeto, ainda que se use estratégia para garantir o sigilo dos dados. (idem pendência 1).

Resposta: A descrição foi incluída no TCLE, no item “POSSÍVEIS RISCOS AO PARTICIPAR DESTE ESTUDO” (página 3), e no projeto de pesquisa, item 3.10 (página 14).

5. O telefone de contato da pesquisadora, deve permitir que o paciente a encontre em qualquer momento, portanto, um telefone institucional não é adequado como contato do TCLE. Poderá ser fornecido um número de celular da pesquisadora ou outro em que sua presença seja frequente.

Resposta: O número de telefone pessoal foi incluído no TCLE, no item “CONTATO PARA MAIS INFORMAÇÕES” (página 4).

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.045.166

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIAS ATENDIDAS

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o Projeto de pesquisa Versão 2 (27/04/2023) e o Biorrepositório (27/04/2023), assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 (27/04/2023), podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2080495.pdf	27/04/2023 18:04:33		Aceito
Outros	2023_27_04_Carta_Pendencias.pdf	27/04/2023 18:04:22	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorrepositório / Biobanco	Biorrepositorio.pdf	27/04/2023 17:58:47	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2023_04_27_TCLE_v2_Doutorado_Ana_Claudia_Rabelo_e_Silva.docx	27/04/2023 17:57:32	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2023_04_27_v2_Projeto_Doutorado_Ana_Claudia_Rabelo_e_Silva.docx	27/04/2023 17:56:07	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Outros	Concordancia_FCFRP_.pdf	15/03/2023 15:42:36	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Outros	DGO_806_Parecer.pdf	13/03/2023 17:24:45	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Outros	Concordancia_CO.pdf	13/03/2023 17:23:33	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Declaração de	Aprovacao_UPC_GO_AMIGO.pdf	13/03/2023	ANA CLAUDIA	Aceito

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 6.045.166

concordância	Aprovacao_UPC_GO_AMIGO.pdf	17:08:46	RABELO E SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2023_03_13_TCLE_v1_Doutorado_Ana_Claudia_Rabelo_e_Silva.docx	13/03/2023 16:22:02	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Cronograma	Cronograma_v1.docx	13/03/2023 16:21:44	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	2023_03_13_Projeto_Doutorado_Ana_Claudia_Rabelo_e_Silva.docx	13/03/2023 16:21:23	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	12/03/2023 21:09:08	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito
Orçamento	Orcamento_v1.docx	08/03/2023 22:29:47	ANA CLAUDIA RABELO E SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 08 de Maio de 2023

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Campus Universitário, Prédio Central-
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br