

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO PARA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA LESÃO RAQUIMEDULAR AGUDA COM INJEÇÃO DE POLILAMININA

Pesquisador: Tatiana Lobo Coelho de Sampaio

Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 8

CAAE: 48791615.8.0000.5279

Instituição Proponente: RIO DE JANEIRO SEC MUNICIPAL DE SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.474.884

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas do arquivo contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1189386_E2.pdf de 03/07/2019) e do projeto detalhado.

INTRODUÇÃO

O trauma medular resulta de uma agressão mecânica ao sistema nervoso central na região da medula espinhal. Em consequência podem ocorrer a perda ou o comprometimento irreversível dos movimentos e da sensibilidade do corpo abaixo da região afetada. As lesões medulares são uma das principais causas de incapacitação física em indivíduos jovens. Não existe até hoje nenhum tratamento clínico capaz de promover a regeneração do tecido nervoso lesado, sendo a tentativa de estabilização do dano tecidual progressivo pelo uso de corticosteróides anti-inflamatórios a única opção de tratamento convencional disponível no mundo.

Os primeiros eventos observados após o trauma são as lesões diretas ao tecido, o que inclui a ruptura das membranas celulares e dos vasos sanguíneos, a quebra da barreira hematoencefálica e também a morte celular. Estas reações iniciais caracterizam a fase aguda, também denominada lesão primária. Em seguida, os processos inflamatório, isquêmico e apoptótico causam a degeneração progressiva da área atingida, e muito frequentemente aumentam a extensão do dano

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

original. Estes eventos configuram a chamada lesão secundária e são determinantes para o estabelecimento de um ambiente não permissivo para a regeneração axonal. A própria fisiopatologia da lesão raquimedular leva a duas possibilidades de intervenção terapêutica, uma que vise a conter a progressão da lesão secundária e outra que diretamente promova a reconstrução do tecido destruído. As lesões raquimedulares podem ser completas ou incompletas, sendo as primeiras aquelas que se caracterizam pela perda total da sensibilidade e do controle motor voluntário abaixo da área lesada. Se a injúria afeta as regiões cervicais leva ao quadro de tetraplegia, caracterizado pela perda total da força muscular nos membros superiores e inferiores, perda de sensibilidade, do controle dos esfíncteres e, nas lesões mais altas, da capacidade respiratória. Quando a injúria afeta as regiões torácica e lombar, o quadro resultante é o de paraplegia, que afetará os membros inferiores, quase sempre comprometendo também as funções urinária, intestinal e sexual.

A recuperação dos pacientes de lesão raquimedular é longa e complexa. Envolve extensos períodos de internação hospitalar, o que aumenta o risco de intercorrências que podem inclusive comprometer a sobrevivência do paciente. Posteriormente, há necessidade permanente de reabilitação e do aprendizado de adaptações para a vida diária.

O tratamento aqui proposto deverá ser aplicado necessariamente na fase aguda, ou seja, em um período de até 10 dias após a ocorrência do trauma. A realização do teste na fase aguda levanta duas questões importantes, a confiabilidade do diagnóstico nos primeiros dias após o trauma e também o grau de precisão com que se poderá identificar uma melhora promovida pelo tratamento em uma situação em que a evolução espontânea é difícil de ser prevista. Por esta razão foi importante buscar dados epidemiológicos bem fundamentados sobre a evolução natural do quadro de trauma medular em grande número de pacientes não submetidos a nenhum tratamento experimental. Pacientes com lesões incompletas (AIS B, C e D) são aqueles que apresentam algum sinal de sensibilidade e/ou controle motor abaixo do nível da lesão. Estes pacientes apresentam chances muito variáveis, porém significativas de desenvolver melhora ao longo do tempo.

Não existe qualquer opção de tratamento efetivo para as lesões raquimedulares na fase aguda. Os pacientes são encaminhados aos hospitais de emergência, onde são tratados com o esteróide metilprednisolona, na expectativa de que a droga possa conter o dano secundário progressivo que se irradia a partir da lesão traumática primária. No entanto, já foi observado que grandes grupos de pacientes tratados não apresentam evolução melhor do que grupos de pacientes não tratados. Além da metilprednisolona, realiza-se tão rapidamente quanto possível o tratamento cirúrgico que pode incluir: 1) a descompressão da medula através da retirada usualmente das lâminas das

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

vértebras para aumentar o espaço disponível para o edema; 2) a retirada de fragmentos ósseos ou outros fragmentos exógenos, e 3) a colocação de próteses de fixação. O fato de não existir tratamento efetivo para a fase aguda da injúria medular, justifica a proposição de um teste clínico para uma terapia que poderá conter o dano secundário e reduzir as perdas causadas pela lesão traumática.

A polilaminina é o nome dado a um polímero da proteína laminina, que, por sua vez, corresponde a uma molécula natural produzida endogenamente por diversos animais, inclusive seres humanos. A laminina é exatamente a proteína escolhida pela natureza para promover o crescimento dos axônios. Ela é encontrada pavimentando os trajetos por onde passam os axônios tanto durante o desenvolvimento embrionário do sistema nervoso, quanto na regeneração dos nervos periféricos, regeneração esta que ocorre espontaneamente mesmo durante a vida adulta. Além disso, foi demonstrado recentemente que no caso da rara regeneração espontânea que ocorre na medula espinhal adulta as fibras axonais também crescem em contato com a laminina.

Na natureza a proteína laminina é encontrada majoritariamente na forma de polímeros na matriz extracelular. No entanto, no processo de sua extração da placenta humana a rede polimérica é desfeita e ao final do processo, são obtidos apenas monômeros da proteína, ou seja, as moléculas isoladas e sem interação entre si. Há alguns anos em nosso laboratório foi descoberta uma forma eficiente e original de repolimerizar a laminina in vitro. Esse processo leva à formação de polímeros estrutural e funcionalmente semelhantes àqueles produzidos naturalmente pelos tecidos biológicos. O processo de polimerização é necessário porque a proteína monomérica não apresenta as mesmas propriedades do polímero.

Tal processo consiste essencialmente na polimerização da proteína em um tubo de plástico a partir da adição de uma solução de tampão acetato (pH 4) contendo cálcio. A proteína se polimeriza instantaneamente dentro do tubo, formando o polímero denominado polilaminina, que é então aspirado com uma seringa e injetado diretamente no local da lesão.

O fato dos possíveis benefícios da polilaminina em lesões crônicas ainda não terem sido suficientemente caracterizados em animais, somado ao fato de que o tratamento apenas na fase crônica não aproveitaria o potente efeito anti-inflamatório da polilaminina capaz de conter o dano secundário, justificam a proposição de um teste clínico em fase aguda antes de se propor um teste em fase crônica.

O método de aplicação da polilaminina é a injeção dentro do parênquima medular, o que só pode ser feito em um centro cirúrgico. O fato do método de aplicação exigir uma cirurgia complexa justifica a proposição do teste diretamente em pacientes acometidos por lesão medular - e não em

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

pacientes saudáveis - e também a opção por se considerar a necessidade de tratamento cirúrgico como critério de inclusão para o estudo.

HIPÓTESE

A hipótese é que os resultados favoráveis observados em animais de laboratório se repitam em pacientes humanos, ou seja, que o tratamento testado não apresente quaisquer efeitos adversos e que promova recuperação do controle motor.

METODOLOGIA

Após verificação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes que forem elegíveis e concordarem em participar do estudo, com o TCLE assinado pelo próprio ou por seu representante legal, serão submetidos à coleta de informações sobre co-morbidades, dados demográficos e causas da injúria, bem como avaliação clínica para definição do nível da lesão medular e do índice AIS. Serão solicitados como exames iniciais: Radiografias na projeção ântero-posterior e lateral, tomografia computadorizada e ressonância magnética da coluna vertebral. Estes exames são essenciais para diagnosticar a necessidade de cirurgia, bem como para orientar a intervenção cirúrgica.

Os pacientes também serão submetidos a hemograma completo, coagulograma, bioquímica e dosagem de PCR-t. Os pacientes incluídos no projeto serão randomizados para um dos 2 grupos: terapia cirúrgica convencional de descompressão e/ou estabilização/fixação da coluna vertebral (G1) ou terapia cirúrgica de descompressão e/ou estabilização/fixação da coluna combinada à injeção de polilaminina (G2). A randomização será central, feita no laboratório de Biologia da Matriz Extracelular da UFRJ pela equipe de análise e preparo do material biológico através de sorteio por meio de envelopes lacrados, opacos e numerados na proporção 1:1, estratificada para o nível da lesão, se cervical ou torácica. Serão montadas, portanto, duas caixas de randomização, correspondendo aos estratos: pacientes com lesão torácica e pacientes com lesão cervical. O motivo para tal estratificação é a necessidade de comparar pacientes controles àqueles tratados com o mesmo tipo de lesão, já que os desfechos clínicos esperados para pacientes com lesões cervicais são distintos daqueles esperados para pacientes com lesões torácicas. O cirurgião receberá um frasco contendo laminina humana estéril acondicionado em isopor com gelo, uma seringa de 1 ml estéril e também uma solução de diluente autoclavada (tampão acetato de sódio 20 mM, pH 4, contendo 1 mM de CaCl₂) no momento do procedimento com o paciente já transferido para o centro cirúrgico.

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

O acesso cirúrgico será determinado conforme o tipo e localização da injúria, com base em critérios estritamente técnicos de acordo com a necessidade do paciente. Desta forma a medula poderá ser exposta tanto por acesso posterior quanto por acesso anterior.

A aplicação do tratamento será realizada na região da medula exposta, através de duas injeções intramedulares, cada uma delas contendo a metade do volume total da dose. A profundidade e o ângulo de injeção serão determinados de forma a aproximar maximamente os dois sítios de liberação do líquido da distância ideal de 1 cm do provável foco da lesão. Os dois pontos de injeção estarão definidos como proximal e distal segundo o eixo céfalo-caudal.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1) Idade: 18 – 60 anos.
- 2) Quadro neurológico: Serão incluídos os pacientes classificados como “A” na escala de AIS.
- 3) Localização do trauma: traumatismo raquimedular envolvendo a medula cervical entre C4 e C7 ou torácica, com indicação de cirurgia de descompressão ou fixação da coluna vertebral.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1) Presença de trauma encefálico.
- 2) Não haver indicação de cirurgia da coluna vertebral.
- 3) Pacientes que necessitem de suporte respiratório mecânico permanente, ou seja, aqueles afetados em níveis superiores a C4.
- 4) Pacientes politraumatizados, com complicações hemorrágicas e que demandem outras cirurgias.
- 5) Doenças neurológicas pregressas (EX. Alzheimer, Esclerose Lateral Amiotrófica, sequela de Acidente Vascular Cerebral) ou dependência funcional de qualquer etiologia antes do trauma.
- 6) Abuso ou dependência alcoólica pelos critérios do DSM IV.
- 7) Qualquer outra co-morbidade que a critério do investigador impossibilite a inclusão do paciente no estudo.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Investigar a segurança e exequibilidade do tratamento com polilaminina, através de injeção intramedular, em pacientes com traumatismo medular agudo com perda completa de movimentos e sensibilidades abaixo do sítio de lesão.

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Investigar a eficácia do tratamento com polilaminina em pacientes com traumatismo medular agudo (com perda completa de movimentos e sensibilidades abaixo do sítio de lesão) através da avaliação do ganho de controle motor e melhora de indicadores de qualidade de vida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O tratamento com a proteína laminina já foi empregado em lesões cutâneas e não há relatos na literatura de efeitos adversos provocados pela proteína. Justamente por ser uma proteína endógena e extraída de tecido humano não são esperados efeitos colaterais decorrentes de sua aplicação da medula espinhal. Contudo, os riscos em curto, médio e longo prazo são desconhecidos.

Em relação ao procedimento de injeção intramedular, lesões nervosas pós-operatórias são eventos raros e estão normalmente relacionados à injeção de anestésicos. A maior parte das lesões se apresenta como parestesia residual, hipoestesia e raramente lesões permanentes. As evidências de distúrbios neurológicos ocorrem nas primeiras 24 horas em 19% pacientes e diminui para 3-8% nas primeiras 4-6 semanas e é menor que 0,5% em um ano. Os déficits que aparecem nas primeiras horas são devidos à presença de hematoma extra ou intraneural, edema intraneural ou em virtude da própria lesão tecidual. Já a perda de funções neurológicas tardia sugere degeneração das fibras nervosas. Nesses casos, geralmente não é possível avaliar se a causa foi o trauma mecânico, neurotoxicidade do anestésico local ou combinação desses fatores.

Quanto à cirurgia de laminectomia pode-se dizer que é um procedimento bastante realizado na medicina de hoje. O risco de complicações é baixo e é inerente à própria patologia tratada. Os casos de complicações descritos até hoje relatam dano algum nervo, fístula liquórica e/ou infecção. A laminectomia pode ocasionar eventualmente adesões epidurais causadas por hemorragias no espaço epidural, secundárias a intervenções cirúrgicas e podem ser responsáveis em parte pela manifestação dolorosa. Entretanto não oferece grandes riscos ao paciente. A avaliação da atividade elétrica muscular será efetuada de modo não invasivo, reduzindo assim os riscos associados aos exames.

Os critérios de julgamento para toxicidade serão definidos como:

- a) redução do tempo sobrevivência ou do estado de saúde dos pacientes tratados em relação ao grupo controle;
- b) aumento dos níveis séricos dos marcadores bioquímicos de toxicidade hepática e renal dos pacientes tratados em relação ao grupo controle;

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

- c) redução do índice AIS entre os grupos e durante o tempo do estudo para cada paciente;
- d) aumento do tamanho da lesão tecidual entre os grupos e durante a progressão do estudo para cada paciente;
- e) redução dos índices de qualidade de vida;
- f) observação de reações adversas não previstas e não justificadas.

BENEFÍCIOS

Sabe-se que o tratamento com polilaminina promove neuroproteção e induz regeneração e consequente melhora funcional após diversos tipos de lesão em ratos. Portanto, espera-se que o tratamento de pacientes deverá levar a uma redução da destruição tecidual que segue o trauma original e induzir o crescimento de axônios danificados, o que resultará em sua melhora do ponto de vista funcional. A eficácia do tratamento será considerada positiva se forem observados:

- a) aumento do tempo sobrevivência dos pacientes tratados em relação ao grupo controle.
- b) aumento do índice AIS entre os grupos e durante o tempo do estudo para cada paciente.
- c) redução do tamanho da lesão tecidual entre os grupos e durante a progressão do estudo para cada paciente.
- d) recuperação do controle voluntário das unidades motoras;
- e) melhoria da qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado Conep nº 3.436.086 de 03 de julho de 2019.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado Conep nº 3.436.086 de 03 de julho de 2019:

1. Quanto às informações básicas do projeto, referente ao arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1189386_E2.pdf", gerado na Plataforma Brasil em 03/12/2018:

1.1. Na página 6 de 8, no campo "cronograma de execução", lê-se: "Análise de resultados - término - 03/12/2018". Diante do exposto:

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

1.1.1. Segundo o cronograma anteriormente aprovado, o estudo teria encerramento em dezembro de 2018. Tendo em vista a emenda em tela, que não veio acompanhada de solicitação de extensão de prazo de execução do estudo, solicita-se a apresentação de um relatório parcial consubstanciando a evolução do estudo, demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.20).

RESPOSTA: Elaboramos o relatório parcial consubstanciado (anexado na Plataforma Brasil com o nome de “relatorioparcial3demaiode2019.docx”), reportando os resultados do estudo obtidos até o presente momento.

ANÁLISE: Seguem trechos originais com informação significativa extraídos do relatório solicitado:

“Dentre os 5 participantes incluídos no estudo clínico, 2 apresentaram eventos adversos graves, evoluindo para óbito. Os demais participantes apresentaram eventos adversos considerados entre moderados a graves e leves, que foram tratados e controlados. Nenhum efeito adverso relatado durante o acompanhamento clínico dos 5 participantes de pesquisa foi associado ao agente terapêutico objeto deste estudo, a polilaminina. As complicações clínicas observadas até o momento foram relacionadas ao próprio trauma raquimedular.”

“Não houve alterações nos principais testes laboratoriais que indicassem um possível efeito tóxico da injeção da polilaminina na medula espinhal. O hemograma completo, utilizado para avaliar a condição geral de saúde e o quadro imunológico, não apresentou variação do perfil de células de leucócitos, hemácias ou plaquetas. Também não foi detectada nenhuma alteração nos marcadores de toxicidade hepática (TGO, TGP e fosfatase alcalina) e renal (creatinina e uréia). Houve uma importante redução na dosagem sérica de proteína C reativa em relação ao esperado para casos de trauma seguido de abordagem cirúrgica. Isso indica que o tratamento promove uma redução sistêmica do processo inflamatório, assim como foi observado nos animais experimentais nos ensaios pré-clínicos. Os exames imagens por tomografia e ressonância nuclear magnética após o procedimento de injeção da polilaminina também não revelaram nenhuma alteração macroscópica do tecido nervoso. Os resultados, embora sejam preliminares, indicam que a injeção de polilaminina em lesões agudas da medula espinhal é um procedimento seguro.”

“Com exceção da primeira participante de pesquisa (001, J.O.R.), que foi a óbito 06 dias após o tratamento experimental, os demais 4 participantes de pesquisa (002, 003, 004 e 005) apresentaram melhora clínica importante. Todos eles obtiveram melhora neurológica ao longo do tempo, com recuperação parcial das funções motoras e sensoriais. O tempo de melhora neurológica variou entre os participantes avaliados, no entanto, os 3 casos acompanhados

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.474.884

cl clinicamente por maior período (002,004,005) apresentaram uma evolução no índice AIS acima do esperado.”

“Foi encaminhado ao CEP/SMS-RJ, em Novembro de 2018, um pedido de suspensão temporária da randomização. O objetivo da solicitação era ampliar a investigação sobre o potencial terapêutico da polilaminina, em virtude dos resultados clínicos observados no participante de pesquisa número 002, considerados excepcionais e acima do prognóstico normalmente observado em pacientes com lesões neurológicas AIS A. O protocolo original, aprovado pelo sistema CEP/CONEP, previa a inclusão de 20 participantes de pesquisa, sendo 10 tratados com polilaminina e 10 corresponderiam ao controle do estudo. Nossa proposta era que os próximos 04 participantes de pesquisa, fossem necessariamente tratados com polilaminina.”

“Para avaliar se os resultados clínicos observados no participante de pesquisa 002 justificariam o pedido de suspensão do processo de randomização, foi criado um Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD), dia 20 de Agosto de 2018. O CIMD considerou que os resultados clínicos alcançados pelo participante 002 estavam acima da evolução clínica normalmente observada em pacientes com lesão neurológica classificada como AIS A, e sugeriam que o tratamento experimental possivelmente beneficiaria a recuperação motora e sensorial do participante de pesquisa. O relatório do CIMD foi encaminhado ao CEP no dia 25 de Novembro de 2018 através da plataforma Brasil. A avaliação do CEP sobre nossa solicitação foi emitida na data de 11 de Dezembro de 2018 (Número do Parecer: 3.073.364), aprovando o relatório e indicando não haver necessidade de encaminhamento à CONEP. Desta forma, o estudo prosseguirá sem a etapa de randomização para os próximos 4 participantes.”

“Solicitamos aos avaliadores do sistema CEP/CONEP uma extensão do cronograma deste estudo clínico, para que possamos incluir o total de participantes de pesquisa. Abaixo está descrita a nossa nova proposta de cronograma:

Data prevista para reinício da inclusão de novos participantes de pesquisa: 01 de Junho de 2019.

Data limite para o término do recrutamento de participantes de pesquisa: 01 de Julho de 2023.

Data limite para o término do acompanhamento clínico dos participantes de pesquisa: 01 de Julho de 2024.

Data limite para análise de resultados clínicos: 01 de Julho de 2024 até 01 de Dezembro de 2024.

Diante das evidências iniciais de que a injeção de polilaminina em pacientes com trauma raquimedular agudo seja um procedimento seguro e também eficaz para a recuperação das funções motoras e sensoriais perdidas após a injúria, gostaríamos de solicitar aos avaliadores do sistema CEP/CONEP que permitam a continuidade deste estudo clínico, prorrogando o processo de

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

inclusão e acompanhamento clínico de novos participantes de pesquisa por até 5 anos, para que possamos efetivamente completar o número de pacientes previsto no protocolo originalmente aprovado.”

PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.1.2. Solicitam-se esclarecimentos quanto à pertinência da reivindicação de modificações no protocolo, incluindo alteração de critério de inclusão, tendo em vista que, segundo o cronograma anteriormente aprovado, o estudo estaria concluído ao final de 2018. Solicita-se, portanto, a apresentação dos esclarecimentos cabíveis e a readequação do cronograma.

RESPOSTA: No protocolo originalmente aprovado pelo sistema CEP/CONEP o estudo clínico teria previsão de término do processo de inclusão em Dezembro de 2018 com a inclusão de um total de 20 participantes de pesquisa. Contudo, nosso estudo clínico encontrou dificuldades para o processo de seleção dos participantes de pesquisa, devido à curta janela de tratamento experimental e ao difícil rastreamento dos pacientes com perfil clínico necessário para inclusão no estudo. Por isso, solicitamos a alteração do cronograma de pesquisa, com extensão do prazo de inclusão de novos participantes de pesquisa. As justificativas para extensão do cronograma e continuidade deste estudo clínico são:

a) Não inclusão do número total de participantes de pesquisa previsto no protocolo de pesquisa aprovado pelo sistema CEP/CONEP. A dificuldade no processo de rastreamento destes pacientes e a curta janela de tratamento impediram que fossem incluídos 20 participantes nesta pesquisa ao longo dos últimos anos. A previsão inicial do cronograma era incluir pacientes assim que o estudo tivesse aprovação da CONEP. No entanto, no momento que tivemos a aprovação para iniciar o estudo clínico (2013), nossa principal instituição colaboradora, a Secretaria Municipal de Saúde, já não era formada pela mesma equipe. Nossa equipe passou os primeiros anos buscando fazer novas parcerias em hospitais, na tentativa de informar os profissionais de saúde destas instituições sobre a pesquisa e sobre o perfil dos pacientes a serem contatados. Foi necessário criar uma nova rede de relacionamentos para que a informação sobre possíveis candidatos elegíveis para a pesquisa chegasse até nosso conhecimento em tempo hábil para inclusão. Além disso, também realizamos divulgação através dos principais meios de comunicação, como jornais, televisão, associações e redes sociais, com objetivo de informar a sociedade sobre a proposta do estudo. Somente em dezembro de 2016 tivemos nosso primeiro caso e em 2018, efetivamente conseguimos consolidar uma equipe habilitada para captação dos pacientes elegíveis, assim como conseguimos atingir o conhecimento do público em geral sobre a realização do estudo. Neste

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

momento nossa capacidade de inclusão de participantes é muito maior, e, como os resultados são promissores, acreditamos que conseguiremos incluir o número de participantes proposto.

b) Confirmação, ainda que com número reduzido de participantes, da segurança do tratamento em estudo. Até o momento não foram observadas quaisquer complicações clínicas associadas à injeção da polilaminina na medula espinhal dos participantes de pesquisa. Embora tenham ocorrido dois óbitos dentre os 5 participantes incluídos, nenhum deles foi relacionado ao uso do tratamento experimental e sim, à gravidade do trauma em tela e da própria evolução esperada no caso de uma grave afecção como o trauma medular completo. Uma avaliação epidemiológica dos pacientes que sofrem trauma raquimedular no Rio de Janeiro revelou que a taxa de mortalidade destes pacientes pode alcançar 45% da população atingida (Santos et al., 2012; Esc. Anna Nery 16(4):747-753, em anexo). Isso significa que a mortalidade observada neste estudo está dentro do percentual esperado para estes pacientes. Além disso, nenhum participante apresentou alterações clínicas associadas ao tratamento experimental. Não houve alteração no perfil de células inflamatórias nos hemogramas dos participantes avaliados. Os indicadores de toxicidade hepática e renal não sofreram variação significativa. Os exames de imagem por tomografia e ressonância nuclear magnética após o procedimento de injeção da polilaminina também não revelaram nenhuma alteração macroscópica do tecido nervoso. A avaliação do líquido cefalorraquidiano (não prevista no estudo) do participante 02 para investigação de um quadro febril, 10 dias após o tratamento experimental, demonstrou que não houve alteração da constituição esperada do líquido cefalorraquidiano após a injeção do fármaco. Além disso, não houve piora do quadro neurológico de nenhum dos participantes avaliados até o momento. Os resultados, embora sejam preliminares, indicam que a injeção de polilaminina em lesões agudas da medula espinhal é um procedimento seguro.

c) Evidências de melhora neurológica dos participantes do estudo após o tratamento com polilaminina. Todos os participantes de pesquisa que foram incluídos e acompanhados ao longo do tempo apresentaram melhora na classificação neurológica AIS acima do que está descrito na literatura científica. De acordo com a literatura, a evolução espontânea (sem qualquer tratamento) de pacientes com lesões neurológicas completas, AIS A, não prevê a recuperação de movimentos voluntários abaixo do nível da lesão. Dentre os pacientes classificados como AIS A, apenas 10% evoluem para AIS B, ou seja adquirem algum ganho de sensibilidade abaixo da lesão em um período de 1 ano. De acordo com Burns e colaboradores (2003), nenhum dos pacientes diagnosticados inequivocamente como AIS A é capaz de obter recuperação da função motora, ou seja, nenhum alcança classificação neurológica igual ou melhor do que AIS C. Contrastando com a

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

literatura, dentre os 3 participantes de pesquisa acompanhados em nosso estudo, 2 deles evoluíram para AISC C e um deles evoluiu para AIS D, ou seja, 100% dos participantes obtiveram ganho da função motora 3 meses após o tratamento, o que representa uma recuperação ainda não descrita na literatura científica. Esta melhora neurológica permanece sustentada ao longo de tempo de avaliação clínica, que hoje varia entre 6 e 12 meses pós-injeção da polilaminina. A comparação da condução elétrica por vias motoras, antes e depois do tratamento experimental, demonstrou que houve recuperação da capacidade de condução para os membros inferiores e superiores, embora ainda exista atraso na latência dos sinais observados. Os três participantes de pesquisa que estão sendo acompanhados apresentaram melhora na capacidade de execução de movimento ativo de membros inferiores. Um deles atualmente é capaz de andar com completa independência (02), um é capaz de andar com auxílio de barras (05) e os três sustentam o peso de pé. Além disso, um dos participantes de pesquisa foi capaz de recuperar completamente a função vesical (02). Houve melhora no grau de independência e auto-cuidado destes participantes, demonstrando o impacto do tratamento com polilaminina na qualidade de vida dos pacientes com lesão medular. Os resultados são iniciais, porém promissores, uma vez que estão acima do prognóstico padrão para estes pacientes.

Nova proposta de cronograma:

- Data prevista para reinício da inclusão de novos participantes de pesquisa: 01 de Junho de 2019.
- Data limite para o término do recrutamento de participantes de pesquisa: 01 de Julho de 2023.
- Data limite para o término do acompanhamento clínico dos participantes de pesquisa: 01 de Julho de 2024.
- Data limite para análise de resultados clínicos: 01 de Julho de 2024 até 01 de Dezembro de 2024.

Foi elaborado um relatório parcial do estudo clínico, relatando os resultados encontrados até o momento (anexado na Plataforma Brasil) que justificam o pedido de extensão do estudo clínico. As informações sobre a alteração do cronograma estão descritas na página 26 da nova versão do protocolo de pesquisa, também anexado à Plataforma (protocolo3demaio2019.docx).

ANÁLISE: Os esclarecimentos e adequações realizados são pertinentes e suficientes. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao projeto detalhado, referente ao arquivo "Protocolodepesquisaemenda3.docx", postado na Plataforma Brasil em 03/12/2018:

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

2.1. Na página 13 de 51, item “CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE”, subitem “Critérios de inclusão”, lê-se “1) Idade: Qualquer idade”, enquanto anteriormente lia-se “1) Idade: 18 – 60 anos”. Solicita-se inserir a faixa etária (idades mínima e máxima aceitáveis) da população a ser estudada a partir da modificação introduzida pela emenda em tela, assim como realizar o equivalente ajuste no campo correspondente nas Informações Básicas do projeto na Plataforma Brasil (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.4.1.11).

RESPOSTA: Optamos por RETIRAR o pedido de modificação da idade dos participantes de pesquisa:

No protocolo originalmente aprovado pelo sistema CEP/CONEP o estudo clínico selecionaria apenas indivíduos maiores de idade, na faixa entre 18 e 60 anos. Em nosso pedido de emenda 3 ao sistema CEP/CONEP, formulamos uma demanda para eliminar a idade mínima de inclusão, de forma a poder incluir também crianças no estudo clínico. No entanto, nesse momento optamos por não mais requerer a alteração da idade mínima e a manter a restrição de que sejam incluídos apenas participantes maiores de 18 anos (Pág. 13). Avaliamos que a autorização para inclusão de indivíduos menores de idade demandaria novas exigências e levaria a um atraso na autorização para continuidade do estudo.

Essa certamente foi uma decisão difícil, uma vez que já tivemos que lidar com a impossibilidade de incluir um participante por ser menor de 18 anos. Por outro lado, nossa disposição é de priorizar a rapidez para o término do estudo para que o desenvolvimento da droga possa prosseguir no mínimo possível de tempo.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Na página 17 de 51, item “VISITAS DE SEGUIMENTO”, lê-se: “As consultas para avaliação neurológica serão realizadas INICIALMENTE NO HOSPITAL EM QUE O PARTICIPANTE ESTIVER INTERNADO e depois Serviço de Medicina Física e Reabilitação do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF)”. (Destaques nossos). Na versão anterior constava tão somente “As consultas para avaliação neurológica serão realizadas no Serviço de Medicina Física e Reabilitação do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF)”. Solicita-se informar qual(is) é(são) o hospital de internação que integrará(ão) o estudo e apresentar a(s) carta(s) de anuência do(s) hospital(is), assinada pelo responsável maior com competência da instituição em que o participante de pesquisa estiver internado (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, itens 3.3.h e 3.3.i).

RESPOSTA: Corrigimos o item conforme solicitado, restringindo as consultas para avaliação

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.474.884

neurológica a serem realizadas no Hospital Estadual Azevedo Lima ou no Hospital Municipal Souza Aguiar, locais onde já temos convênio (Pág. 17). A anuência dos diretores destas instituições foram anexadas na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: O esclarecimento apresentado e a adequação realizada são pertinentes e suficientes.
PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3. Na página 18 de 51, item “REABILITAÇÃO”, lê-se: “A reabilitação será REALIZADA NA CLÍNICA ULTRAPASSOS ou no Laboratório de Análise do Movimento Humano do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM).”. (Destaques nossos). Na versão anterior constava tão somente “A reabilitação será realizada no Laboratório de Análise do Movimento Humano do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM).”. Solicita-se inserir a CLÍNICA ULTRAPASSOS na lista de centros coparticipantes do estudo na Plataforma Brasil e apresentar a correspondente carta de anuência assinada pelo responsável maior com competência da instituição (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, itens 3.3.h e 3.3.i).

RESPOSTA: Modificamos este item de forma a incluir apenas o consultório particular da fisioterapeuta Adriana Dias Monteiro (CREFITO 2-19821F) que oferecerá as sessões de reabilitação. A referida fisioterapeuta já está incluída como membro da equipe na Plataforma Brasil e seus dados estão agora citados no protocolo (Pág. 18).

ANÁLISE: O esclarecimento apresentado e a adequação realizada são pertinentes e suficientes.
PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para responsável pelo indivíduo menor de idade, referente ao arquivo "TCLEreponsavelmenordeidade.docx", postado na Plataforma Brasil em 03/12/2018:

3.1. Na página 5 de 15 no item “Critérios de inclusão”, lê-se: “Qualquer idade”. Solicita-se substituir “qualquer idade” pela faixa etária (idades mínima e máxima aceitáveis) da população a ser estudada a partir da modificação introduzida pela emenda em tela.

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Na página 7 do documento “TCLE3demaiode2019.doc”, estando o trecho realçado em vermelho, lê-se: “O telefone para verificar a unidade mais próxima da residência do MENOR DE

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

IDADE e agendar os exames é (21) 2672-7070.” (destaque nosso). Considerando que tal informe foi acrescentado à mais recente versão do TCLE, observa-se inconsistência frente a sustentação de que “abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos”. Solicitam-se esclarecimentos e adequação. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RESPOSTA: Corrigimos o item conforme solicitado. O trecho alterado está destacado na cor vermelha no TCLE (página 7).

ANÁLISE: A adequação necessária foi realizada. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.2. Na página 7 de 15, item “9. Onde serão realizados os exames laboratoriais? O indivíduo menor de idade terá acesso aos resultados?”, lê-se: “As amostras de sangue que serão usadas para determinar suas condições gerais de saúde serão analisadas por um LABORATÓRIO PRIVADO para garantir a qualidade dos exames.” (Destaques nossos). Diante do exposto:

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.2.1. Solicitam-se esclarecimentos sobre o nome e local do “laboratório privado” para onde será encaminhado o material biológico dos participantes da pesquisa (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 6).

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.3. Na página 9 de 15, item “Quais são os riscos em potencial nesse estudo clínico?”, lê-se “O uso de qualquer medicamento pode estar ligado a efeitos indesejáveis que podem necessitar de ASSISTÊNCIA MÉDICA”, enquanto na página 11 de 15, item “Compensação e/ou tratamento de lesões”, lê-se “Se o indivíduo menor de idade sofrer algum dano físico durante este estudo diretamente causado pelos procedimentos e/ou pelo tratamento do estudo, SERÁ FORNECIDO O TRATAMENTO MÉDICO adequado para tratá-lo”. (Destaques nossos). Neste sentido, ressalta-se

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

que, dependendo do tipo de dano, é possível que o participante de pesquisa necessite de assistência de outros profissionais, como, por exemplo, das áreas de Enfermagem, Fisioterapia, Psicologia, Nutrição, Terapia Ocupacional, dentre outras. Sendo assim, solicita-se que os termos "assistência médica" e "tratamento médico" sejam substituídos por "assistência integral", devendo esta ser garantida gratuitamente, pelo tempo que for necessária, em caso de danos decorrentes direta ou indiretamente da participação no estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2).

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.4. Nas páginas 14 e 15 de 15, lê-se "[...] Além disto, ele me entregou uma CÓPIA da folha de informações para os participantes, a qual li, compreendi e que me deu plena liberdade para decidir acerca da espontânea participação de meu [...]" e "Estou recebendo uma CÓPIA assinada deste Termo" (destaques nossos), respectivamente. Solicita-se substituir o termo "cópia" por "via", ficando uma retida com o pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e a outra com o participante de pesquisa/responsável legal (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d).

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.5. Solicita-se que conste no TCLE que todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d).

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

3.6. Para melhor informar o participante da pesquisa, solicita-se incluir no TCLE uma breve descrição da função do CEP e da Conep no estudo, além do endereço e telefone da Conep, assim como o horário de funcionamento tanto do CEP como da Conep (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d).

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.7. Com o objetivo de garantir a integridade do documento, solicita-se que sejam inseridos os números das páginas com a quantidade total delas, como por exemplo: "1 de X" e assim sucessivamente até a página "X de X".

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.8. Na página 1 e 15 lê-se: "Dele participarão 20 SUJEITOS DE PESQUISA, todos apresentando lesões completas na medula espinhal". (Destaques nossos). Tendo em vista que a designação atualmente aceita é "participante da pesquisa" (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II. 10, "indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(eis) legal(is), aceita ser pesquisado"), solicita-se a substituição do termo destacado.

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.9. Em variados trechos do TCLE, a redação empregada permitiria supor (confundir) que o responsável pelo menor de idade é o próprio participante de pesquisa, como nestes (dentre

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.474.884

outros) destacados a seguir: - “Esta fisioterapia irá contribuir para aumentar sua melhora no caso do tratamento se mostrar eficaz, ou seja, NO CASO DE VOCÊ adquirir controle motor abaixo da região da lesão.”. - “COMO VOCÊ, todas as pessoas convidadas a participar deste estudo foram classificadas como AIS A.” - “Esses tratamentos deverão ser informados A SEU MEDICO do estudo.”. - “Caso haja qualquer piora DE SUAS CONDIÇÕES de saúde em decorrência do tratamento VOCÊ SERÁ TRATADO no Hospital Estadual Azevedo Lima e por seu médico no estudo [...]”. - “Quais serão os possíveis desconfortos QUE EU POSSO TER durante o estudo clínico?”. Solicita-se, portanto, que o documento seja inteiramente revisado de modo que tais inconsistências na redação não tragam prejuízo à compreensão dos responsáveis pelos menores de idade, potenciais participantes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.1.b).

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.10. Na página 8 e 15, item “Como o indivíduo menor de idade será transportado para realizar consultas clínicas, exames de RNM e fisioterapia?”, lê-se: “Os transportes não terão nenhum custo para você, serão disponibilizados pelo estudo clínico”. Neste sentido, faz-se necessário que todos os transportes necessários à participação no estudo clínico sejam também garantidos, de forma gratuita, aos acompanhantes dos menores de idade, como prevê a Resolução CNS nº 466 de 2012. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quanto ao Termo de Assentimento para menores de idade alfabetizados referente ao arquivo “TAALFABETIZADOS.docx”, postado na Plataforma Brasil em 03/12/2018:

4.1. Foi apresentado um único Termo de Assentimento a ser aplicado para participantes com idade entre 08 a 18 anos, faixa etária ampla e que engloba crianças e adolescentes com diferentes níveis

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.474.884

de compreensão e maturidade neuropsíquica e emocional. Por exemplo, é provável que crianças, diferentemente de adolescentes, não reconheçam e compreendam termos e expressões utilizados no documento como “profissional da saúde”, “trauma”, “proteína que se apresenta de forma líquida”, entre outros. Considerando que o Termo de Assentimento deve ser elaborado pelo pesquisador em linguagem acessível à compreensão de todos os participantes da pesquisa, EM SUAS DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS, não se considera adequado apresentar somente um único modelo de Termo de Assentimento para todos os participantes menores de 18 anos. Sendo assim, solicita-se a apresentação de Termos de Assentimento elaborados em linguagem acessível à compreensão das diferentes faixas etárias dos indivíduos a serem recrutados para a pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.2).

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.2. Solicita-se que sejam descritos no Termo de Assentimento, de forma clara, TODOS OS PROCEDIMENTOS a serem realizados com os participantes menores de idade, incluindo a duração da participação, a necessidade de deslocamentos, entre outros, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.2).

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.3. Faz-se necessária uma revisão completa do documento, pois algumas informações estão imprecisas ou incorretas, como exemplificado a seguir: - “Caso você concorde com a sua participação através deste TERMO DE ASSENTIMENTO você RECEBERÁ O TRATAMENTO de forma voluntária.” (Página 1 de 4; destaque nosso). Em realidade, o tratamento cirúrgico aplicável à lesão aguda na medula espinhal será realizado mesmo que o paciente não aceite tornar-se um participante da pesquisa, com base na sua condição clínica e decisão da equipe médica. Ou seja, a concordância e participação voluntária referidas dizem respeito à pesquisa propriamente dita, e

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.474.884

não ao “recebimento do tratamento”; - “CASO VOCÊ ACEITE RECEBER ESSE REMÉDIO, ELE SERÁ INJETADO NA SUA MEDULA ESPINHAL. Você não sentirá dor no momento da injeção do tratamento porque vai estar anestesiado.” (página 2 de 4; destaque nosso). Da forma como está redigido, poder-se-ia depreender que todos os participantes da pesquisa receberão o medicamento investigacional. Porém, conforme a randomização prevista na metodologia do estudo, apenas metade o receberá (o grupo controle nem ao menos receberá qualquer injeção na medula; página 40 de 52 do arquivo Protocolodepesquisaemenda3.docx). Solicita-se adequação (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.2 e IV.3).

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

5. Solicita-se inserir na Plataforma Brasil uma versão dos documentos alterados com as ALTERAÇÕES SEM DESTAQUE (versão "limpa") quando da apresentação das respostas e adequações solicitadas neste parecer.

RESPOSTA: As inadequações apontadas neste item, bem como em todos os seus sub-itens, não mais se sustentam na medida em que abrimos mão do pedido de modificação da idade dos participantes e não serão mais incluídos menores de 18 anos.

ANÁLISE: Conforme compromissado, houve desistência da alteração do protocolo com vistas à inclusão de menores de idade. PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_118938	03/07/2019		Aceito

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.474.884

Básicas do Projeto	_E2.pdf	22:42:00		Aceito
Outros	respostaaspendencias3dejulhode2019.pdf	03/07/2019 22:40:36	KARLA MENEZES	Aceito
Outros	Cartadeencaminhamento3dejulhode2019.pdf	03/07/2019 22:40:00	KARLA MENEZES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3dejulhode2019versaolimpa.docx	03/07/2019 22:39:39	KARLA MENEZES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3dejulhode2019versaoemdestaque.docx	03/07/2019 22:39:30	KARLA MENEZES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo3dejulhode2019versaolimpa.docx	03/07/2019 22:39:15	KARLA MENEZES	Aceito
Outros	artigosobreepidemiologia.pdf	03/05/2019 21:57:18	KARLA MENEZES	Aceito
Outros	relatorioparcial3demaiode2019.docx	03/05/2019 21:56:58	KARLA MENEZES	Aceito
Cronograma	cronogramaversao03demaio.doc	03/05/2019 21:56:32	KARLA MENEZES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaodeanuenciasouzaaguiar.JPG	03/05/2019 21:55:52	KARLA MENEZES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaodeanuenciaazevedolima.pdf	03/05/2019 21:55:36	KARLA MENEZES	Aceito
Outros	respostaaspendencias3demaiode2019.docx	03/05/2019 21:55:03	KARLA MENEZES	Aceito
Outros	Cartadeencaminhamento3demaiode2019.docx	03/05/2019 21:54:26	KARLA MENEZES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3demaiode2019versaolimpa.docx	03/05/2019 21:54:03	KARLA MENEZES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3demaiode2019.docx	03/05/2019 21:53:53	KARLA MENEZES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo3demaiode2019versaolimpa.docx	03/05/2019 21:53:38	KARLA MENEZES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo3demaiode2019comrealces.docx	03/05/2019 21:53:27	KARLA MENEZES	Aceito
Outros	cimd.pdf	09/08/2018	Tatiana Lobo	Aceito

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.474.884

Outros	cimd.pdf	18:10:54	Coelho de Sampaio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA_HMSA.pdf	05/10/2017 17:40:53	Tatiana Lobo Coelho de Sampaio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_emenda2.pdf	05/10/2017 17:39:23	Tatiana Lobo Coelho de Sampaio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_emenda2.pdf	05/10/2017 17:38:31	Tatiana Lobo Coelho de Sampaio	Aceito
Outros	emenda2.pdf	05/10/2017 17:37:11	Tatiana Lobo Coelho de Sampaio	Aceito
Outros	Carta.pdf	05/10/2017 17:35:50	Tatiana Lobo Coelho de Sampaio	Aceito
Outros	RESPOSTAAPENDENCIAS.docx	09/12/2015 02:07:36	Tatiana Lobo Coelho de Sampaio	Aceito
Outros	resposta.pdf	09/12/2015 02:06:19	Tatiana Lobo Coelho de Sampaio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODECOMPROMISSO.docx	08/12/2015 13:08:03	KARLA MENEZES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	HOSPITALIZACAO.docx	08/12/2015 13:07:40	KARLA MENEZES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOPRODUCAOLAMININA.jpg	29/11/2015 23:24:21	KARLA MENEZES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODECOMPROMISSO.pdf	29/11/2015 23:24:01	KARLA MENEZES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	HOSPITALIZACAOAZEDOLIMA.pdf	29/11/2015 23:23:48	KARLA MENEZES	Aceito
Outros	descricaoadaemenda.docx	26/08/2015 23:00:54	KARLA MENEZES	Aceito
Outros	secretariaestadual.pdf	26/08/2015 22:56:53	KARLA MENEZES	Aceito
Parecer Anterior	parecerconep.pdf	26/08/2015 22:53:31	KARLA MENEZES	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	26/08/2015 22:38:43	KARLA MENEZES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo.docx	26/08/2015 22:38:23	KARLA MENEZES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.474.884

BRASILIA, 30 de Julho de 2019

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br