



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação e Acompanhamento Multidisciplinar para Detecção Precoce de Complicações em Pacientes com Espinha Bífida.

Pesquisador: Natália Cergole Ambrósio

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08899119.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.268.219

Apresentação do Projeto:

Espinha bífida (EB) consiste em uma malformação congênita, que ocorre durante o desenvolvimento embrionário, devido ao fechamento incompleto do tubo neural e do arco vertebral¹. A prevalência desta doença é maior em países em desenvolvimento e se modifica de acordo com a interação de fatores regionais, genéticos e ambientais². No Brasil, encontra-se uma escassez de pesquisas que elucidem a incidência de EB, entretanto estima-se que a incidência dos defeitos de fechamento do tubo neural seja de 1,6/1000 nascidos vivos, sendo mais comum em crianças do sexo feminino, mães jovens ou idosas em situação de vulnerabilidade socioeconômica³. A EB pode ser dividida em oculta ou fechada, quando o tecido cutâneo se sobrepõe ao defeito e espinha bífida aberta ou mielomeningocele (MMC), quando há a exposição do tecido neural, ocorrendo em estágios mais precoces do desenvolvimento embrionário⁴. A MMC é a forma mais comum e complexa de EB. A população que a possui, pode apresentar significativa morbidade e desabilidade, devido às alterações motoras e sensoriais nos membros inferiores, deformidades musculoesqueléticas, disfunção intestinal e vesical, hidrocefalia e mal formação de Arnold Chiari tipo II⁵. A intensidade do comprometimento modifica-se em função do nível medular de acometimento neurológico e da extensão das alterações intracranianas⁶. Considerando os diversos sistemas afetados, para diagnóstico e integralidade do tratamento, é necessário o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar⁷. Atualmente, devido aos avanços ultrassonográficos e nas técnicas de análise das imagens, tornou-se possível a detecção da MMC e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.268.219

de outras malformações no primeiro trimestre de gestação⁸. Embora não exista um consenso de quais marcadores devem ser analisados na ultrassonografia, diferentes técnicas e planos de visualização devem ser combinados, podendo ser complementados por imagem de ressonância magnética, para obter o diagnóstico precoce entre a décima primeira e décima terceira semana de gestação⁹. Em 1963, John e colaboradores¹⁰ comprovaram que a correção da MMC deve ser realizada até 48 horas após o nascimento, para proporcionar melhores desfechos em relação a mortalidade, cicatrização, hidrocefalia, meningite, ventriculite, força muscular e tempo de internação. A correção pós natal da MMC ainda consiste no tratamento padrão em diversos hospitais do mundo¹¹. Entretanto, a literatura comprovou que existem danos neurológicos secundários, que ocorrem intraútero, devido a exposição do tecido nervoso ao líquido amniótico, traumas mecânicos, neurotoxicidade e hemorragias espinais. Os danos à medula espinal e aos nervos periféricos são irreversíveis após o nascimento. Além disso, as crianças que nascem com mielomeningocele, apresentam grande incidência de mal formação de Arnold Chiari tipo II e hidrocefalia¹². Considerando este contexto, formulou-se a hipótese que a cirurgia fetal poderia minimizar os danos intraútero, reduzindo a incidência de Arnold Chiari tipo II, hidrocefalia e conseqüentemente a necessidade da implantação da derivação ventrículo peritoneal. Um estudo randomizado multicêntrico intitulado "Management of Myelomeningocele Study" (MOMS) comprovou esta hipótese, além de mostrar um melhor desfecho neurológico ao comparar o tratamento cirúrgico pré-natal ao pós-natal¹³. No entanto, a cirurgia fetal apresenta riscos como complicações obstétricas, parto prematuro e morbidade materno fetal^{14,15}. Torna-se clara a necessidade de ponderar o risco/benefício de ambas as abordagens, uma vez que pacientes com nível neurológico abaixo de L3 possuem boa funcionalidade e qualidade de vida, sendo desnecessário expor o feto e a mãe aos riscos da cirurgia pré natal. Para os pacientes com nível neurológico acima de L3, a cirurgia fetal parece proporcionar um melhor prognóstico¹⁶. Aproximadamente todas as crianças que realizam a correção da MMC apresentam baixa implantação da medula, porém apenas 10-30% possuem os sintomas da medula presa (MP) que consistem em de perda de força muscular, dor, alteração da marcha, escoliose, declínio da função urológica e sinais de liberação piramidal. Estes sintomas aparecem de acordo com o estiramento medular ou seja, acompanham o crescimento da criança¹⁷. A MP é diagnosticada comumente entre os 4 aos 9 anos de idade¹⁸, porém alguns relatos de caso mostram que indivíduos que realizaram a correção cirúrgica pré-natal apresentaram diagnóstico de SMP severa e cistos dermóides antes do primeiro ano de vida^{19,20}. A liberação cirúrgica MP estabiliza os sintomas e ocasionalmente os reverte¹⁷. Assim, a detecção precoce dos sinais e sintomas de MP é

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.268.219

fundamental para o prognóstico do paciente. Um estudo que realizou acompanhamento multidisciplinar de crianças com MMC, apresentou índices de medula presa 15% menores do que o constatado pela literatura, além uma de diferença de tempo entre as cirurgias de correção da MMC e de liberação da MP de 6.7 anos, comparado ao de 10.9 anos anteriormente relatado na literatura.¹⁶ Não existe um protocolo de quais métodos devem ser utilizados para avaliar crianças com EB, Bartonek e colaboradores²¹ concluíram que ativação de músculos chaves é a melhor forma de avaliar o nível neurológico. Atualmente, para quantificar e comparar a integridade neuromuscular, tem sido utilizado o ultrassom de densidade muscular (UDM), pois reflete a composição histológica muscular através do depósito de gordura, fibrose e da atrofia. Crianças com afecções neuromusculares apresentam uma maior densidade muscular (DM) quando comparado com crianças saudáveis de idade compatível²². O UDM tem sido uma ferramenta amplamente utilizado para quantificar a integridade neuromuscular em diversas situações relacionadas a MMC. Verbeek e colaboradores²³ supõem que a assimetria de DM entre os membros é sugestiva de MP e possivelmente pode ser aplicada como parâmetro de avaliação. Independente da escolha do tratamento cirúrgico (pré natal ou pós natal) é estabelecido que indivíduos com espinha bífida devem realizar uma avaliação completa e um acompanhamento multidisciplinar contínuo, devido a complexidade e as múltiplas manifestações clínicas que impactam significativamente os domínios físicos, psicológicos e sociais do paciente e todo o seu convívio familiar. A hipótese do presente estudo é que a elaboração de um protocolo para acompanhamento periódico do quadro clínico e do desenvolvimento da população com mielomeningocele garantirá a detecção precoce de síndrome da medula presa e outras complicações possibilitando o tratamento o mais rápido possível. Metodologia Proposta: Após obtenção da autorização da instituição e aceitação pelo comitê de ética em pesquisa, os pacientes que realizam acompanhamento pelo ambulatório “Neurocirurgia pediátrica”, do hospital de clínicas da UNICAMP – Campinas – SP e se encaixarem nos critérios de inclusão serão convidados a participar do presente estudo. Todos os voluntários e seus responsáveis serão esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e, por serem menores de idade, seus responsáveis assinarão um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo. Inicialmente serão coletados dados do prontuário, a seguir serão realizadas algumas questões com os responsáveis a respeito das atividades de vida diária da criança, seguida pelo Exame neurológico, anáise da densidade muscular através do exame ultrassonográfico e por fim, análise do exame urodinâmico anual para avaliar a função vesical. Este protocolo de avaliação será realizado a cada três meses (com exceção do exame urodinâmico) pelos mesmos avaliadores e os resultados serão comparados afim de verificar sua aplicabilidade e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.268.219

detectar possíveis alterações sugestivas da síndrome de medula presa e outras complicações. Todos os pacientes portadores de EB em acompanhamento no ambulatório “Neurocirurgia pediátrica”, do hospital de clínicas da UNICAMP já são avaliados periodicamente a cada três meses. Instrumentos de Avaliação: A) Coleta de dados do prontuário: Data de nascimento, Gênero, Presença de diagnóstico pré natal, Tipo de parto e idade gestacional, Apgar, Tempo de internação, Tipo de procedimento cirúrgico e data de sua realização, Presença de complicações pós operatórias, Presença de Arnold Chiari tipo II e hidrocefalia, Necessidade de implantação de DVP ou DVE e Presença de deformidades ortopédicas. B) Questionário com os responsáveis: Queixa principal dos responsáveis; Perguntas sobre o desenvolvimento neuropsicomotor da criança; Presença de controle de esfíncteres; Percepção de declínio na função motora e/ou sensorial e/ou vesical nos últimos três meses; Realização de terapia. C) Exame neurológico: Inspeção visual; Teste de tônus muscular dos MMII: com paciente em decúbito dorsal relaxado e alinhado, será realiza a movimentação passiva da articulação, de maneira rápida, no sentido do alongamento muscular; Teste de reflexos osteo-tendíneos dos membros inferiores: será realizada a percussão com martelo neurológico dos tendões patelar, adutores e aquileu; Nível Neurológico da lesão: definido pela presença de contração do músculo chave mais distal dos membros inferiores D) Ultrassom de Densidade Muscular: Os dados serão gravados em condições padronizadas, por um profissional treinado e o equipamento utilizado será General Electric Healthcare LOGIQ 9 com 14-MHz linear probe. Serão gravadas imagens bilaterais dos músculos quadríceps e tríceps sural relaxados. Para a quantificação digital, serão feitas cinco imagens de ultrassom por músculo, serão excluídos o maior valor e o menor valor de densidade muscular e será calculada a média através dos três valores intermediários. E) Exame Urodinâmico :O paciente recebera o encaminhamento para realizar o exame urodinâmico no laboratório do Hospital de Clínicas da UNICAMP uma vez ao ano e o laudo será analisado por um médico especialista. Conforme protocolo já em uso pela equipe da neurociurgia pediátrica do HC-UNICAMP. Critério de Inclusão: Os critérios de inclusão para o presente estudo serão: idade 18 anos, ambos os gêneros, diagnóstico clínico e radiológico de espinha bífida, realização da correção cirúrgica da MMC no período pré ou pós natal, pacientes que já realizem acompanhamento médico ou fisioterapêutico no ambulatório de neurocirurgia pediátrica do HC Unicamp. Critério de Exclusão: Serão excluídos do estudo pacientes que apresentam idade superior a 18 anos, instabilidade clínica que não realizam acompanhamento no ambulatório e que não assinarem o TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Elaborar um protocolo de avaliação e reavaliação multidisciplinar para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.268.219

acompanhar o desenvolvimento neurológico e motor de crianças com espinha bífida. Objetivo Secundário: Avaliar a aplicabilidade e eficácia de um protocolo de avaliação multidisciplinar para a detecção precoce da síndrome da medula presa, garantindo uma intervenção precoce e assim prevenir a instalação de sequelas permanentes. Acompanhar o desenvolvimento de crianças com mieomeningocele que realizaram a correção cirúrgica intra útero e observar a incidência de complicações secundárias. Analisar e classificar os pacientes portadores de espinha bífida do ambulatório de neurocirurgia pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações do pesquisador: Riscos: O presente estudo apresenta riscos mínimos, pois não utiliza métodos de avaliação invasivos, todos os instrumentos serão higienizados com álcool antes e após sua utilização e serão livres de látex afim de evitar processos alérgicos. O exame urodinâmico apresenta risco de desconforto no momento da introdução da sonda uretral e risco de infecção urinária, porém é de rotina para a população com disrafismos espinhais a realização deste exame anualmente e serão utilizados na pesquisa os resultados de exames já realizados na rotina dos pacientes. Não haverá gastos extras ou desconforto com deslocamentos, uma vez que os pacientes serão avaliados em seus retornos de rotina no ambulatório de Neurocirurgia Pediátrica do HC-UNICAMP. Benefícios: O benefício da aplicação de um protocolo de avaliação multidisciplinar periódico consiste em um acompanhamento próximo da função global do paciente, que permite monitorar seu desenvolvimento e o surgimento de possíveis complicações, fornecendo um diagnóstico e um tratamento precoce que previne as instalações permanentes dos sintomas. Além disso os resultados observados no presente estudo serão divulgados para comunidade científica, contribuindo para um melhor manejo do tratamento dos indivíduos com espinha bífida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado " Avaliação e Acompanhamento Multidisciplinar para Detecção Precoce de Complicações em Pacientes com Espinha Bífida.", cuja Pesquisadora responsável é Natália Cergole Ambrósio, com a colaboração do orientador, professor assistente Enrico Ghizoni. A pesquisa foi enquadrada na Área Temática "Ciências da Saúde". A Instituição Proponente é o Hospital de Clínicas da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 90.150,00 (Noventa mil e cento e cinquenta reais) e o cronograma apresentado contempla início do estudo em maio de 2019, com término em maio de 2020. Serão abordados ao todo 60 pessoas.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.268.219

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento devidamente preenchido, datado e assinado.
- 2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "Projeto_detalhado_correcao_1.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1300952.pdf" de 22/02/2019. Adequado.
- 3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Adequado.
- 4 - Cronograma: Adequado
- 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 3.268.219

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1300952.pdf	03/04/2019 13:12:53		Aceito
Outros	Carta_resposta_parecer_1.pdf	03/04/2019 13:08:42	Natália Cergole Ambrósio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_correcao_1.pdf	03/04/2019 13:07:36	Natália Cergole Ambrósio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_LIVRE_ESCLARECIDO.pdf	03/04/2019 13:03:56	Natália Cergole Ambrósio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_ESCLARECIDO_corrigido.pdf	03/04/2019 13:03:32	Natália Cergole Ambrósio	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	22/02/2019 11:50:11	Natália Cergole Ambrósio	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 3.268.219

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 16 de Abril de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br