



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do nível sérico de adalimumabe e detecção de anticorpos anti-adalimumabe em pacientes com doença inflamatória intestinal

Pesquisador: Raquel Franco Leal

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 92894418.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.825.897

Apresentação do Projeto:

Doença inflamatória intestinal (DII) é um termo genérico para denominar a condição crônica que causa inflamação no trato gastrointestinal (TGI), identificada pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU), acometendo, aproximadamente, 5 milhões pessoas no mundo, dentre as quais 2,2 milhões encontram-se na Europa. (1) Em apertada síntese, a doença de Crohn caracteriza-se por focos de inflamação transmural que podem afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal da boca ao ânus sendo os locais mais afetados o íleo terminal e o cólon proximal.

Apresenta-se em forma de úlceras profundas, serpiginosas, salteadas, com áreas de mucosa normal ao redor. O granuloma epitelióide não caseoso é o marcador histológico específico. (1,2) Em relação à RCU, caracteriza-se pela inflamação difusa, de acometimento simétrico e contínuo envolvendo camadas da mucosa e submucosa nos segmentos do colon e reto. É classificada de acordo com a extensão da inflamação observada na colonoscopia e pode ser dividida, em proctite (apenas o reto), colite esquerda (reto, sigmóide e descendente), extensa (além da flexura esplênica) e geral (pancolite). No caso de pancolite, os pacientes podem sofrer também o acometimento do íleo terminal chamada de íleite de refluxo que não deve ser confundida com a ileocolite de Crohn. (2) DC e RCU são definidas pelos aspectos clínicos, anatomopatológicos, radiológicos, endoscópicos e laboratoriais. Vale ressaltar que outras causas de inflamação intestinal como infecções (p.ex.: bacteriana, viral, micobacteriana e amebiana), isquemia, danos

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: 2.825.897

iatrogênicos (p.ex.: radiação e drogas), neoplasias (p.ex.: linfoma) devem ser afastadas, visto que possuem diagnóstico diferencial (3,4) As etiologias para DC e RCU ainda não são bem esclarecidas, porém nos últimos anos, estudos demonstraram a correlação da predisposição genética com o sofrimento de uma resposta imune desregulada (infecções, agentes ambientais, outros), resultando em inflamação contínua mediada pelo sistema imunológico. (2) São doenças de grande repercussão na saúde pública mundial com incidência dramaticamente ascendente nos últimos 50 anos nos países desenvolvidos. Essas doenças prevalecem de forma mais contundente na América do Norte e Norte Europeu, sendo que alguns fatores desencadeadores são apontados pela literatura, a exemplo dos hábitos de vida não saudáveis e de aspectos relacionados diretamente à urbanização, que se deu de forma intensa nessas regiões. Por outro lado, observa-se o crescimento quanto à incidência das doenças mencionadas nos países em desenvolvimento, inclusive no Brasil, tornando a DII uma doença global, haja vista o processo desordenado de urbanização e de incorporação de hábitos não saudáveis, os quais contribuem para a expansão da doença em outras regiões do globo. A DII pode acometer indivíduos em qualquer faixa etária, entretanto apresenta picos de incidência em adultos jovens; a DC correlaciona em pacientes entre 20 e 30 anos de idade e a RCU entre 30 e 40 anos, podendo ocorrer um pico mais tardio. Quanto ao gênero, a DC é 20 a 30% mais frequente em mulheres, ao passo que a RCU parece ser mais comum em homens. Fatores étnicos associados à DII são controversos, porém se nota maior incidência em caucasianos. (5,6) Portadores de DII podem apresentar episódios de diarreia, dor abdominal, hemorragia digestiva baixa, emagrecimento, febre e fadiga. A medida em que a doença progride, o dano estrutural do intestino é mais acentuado, sendo frequentemente necessárias cirurgias e ocasiona, em alguns casos, sequelas irreversíveis. A DII é uma doença que pode ser debilitante e que compromete a qualidade de vida do indivíduo e aptidão para atividades laborais. (6) Cumpre ressaltar que o diagnóstico da DII está lastreado na análise de manifestações clínicas sugestivas, atreladas a índices de exames de caráter laboratorial, radiológico, endoscópico e anatomopatológicos compatíveis. Nessa linha, observa-se que os exames citados contribuem significativamente na obtenção do diagnóstico, estadiamento, prognóstico, monitorização da resposta ao tratamento oferecido, bem como na identificação das eventuais complicações das DII. (4,5) Dentre os exames citados, deve-se sublinhar a análise endoscópica, a qual possui desempenho fundamental no diagnóstico e manejo dos pacientes com DII, já que permite

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



avaliar, com mais precisão, as características das lesões identificadas, além da coleta de material de biopsia para análise em microscópio. (5) Em relação ao tratamento a ser manejado, os objetivos que se perseguem são os seguintes: (i) Induzir a remissão dos sintomas melhorando a diarreia, dor abdominal, hemorragia digestiva baixa e febre, garantindo o reestabelecimento do tecido intestinal. (ii) manutenção da remissão da doença e assim, com a resolução dos sintomas, os pacientes ganham peso, melhoram a fadiga e a qualidade de vida. Também, garantir a manutenção da remissão dos sintomas, com os sintomas controlados os pacientes entram em fase de manutenção do tratamento, com isso previne recaídas e progressão da doença. (iii) a prevenção de complicações em que as medicações utilizadas devem garantir o controle adequado da inflamação para evitar estenoses, abscessos e fístulas. Em algumas complicações a resolução ocorre apenas com tratamento cirúrgico. (7) A escolha da terapêutica ocorre de forma individualizada, casuística, considerando a idade do paciente, o grau de atividade clínica e endoscópica da doença, localização, extensão, comportamento, eficácia da droga e seus potenciais efeitos colaterais, resposta prévia a algum tipo de tratamento, presença de manifestações extraintestinais ou complicações relacionadas com a doença (4,7). Na fase inicial, a avaliação do prognóstico é fundamental para a concretização de um plano terapêutico adequado às necessidades e à gravidade do paciente. Como a DC e a RCU são doenças heterogêneas, o desenvolvimento da mesma em pacientes pode ser branda ou representar uma gravidade incapacitante desde o início, que se encontra no âmbito do prognóstico a ser realizado. Nessa linha, é imprescindível que se identifique os pacientes que apresentem fatores preditores de um curso mais grave e desfavorável desde a sua apresentação. (6) Deve-se assinalar que o tratamento da DII evoluiu significativamente nos últimos anos. Em termos históricos, os pacientes eram tratados, quase precipuamente, com base nos sintomas apresentados. Atualmente, de acordo com os estudos desenvolvidos, entendemos que os sintomas não apresentam boa correlação com o grau de inflamação subjacente da mucosa intestinal, em especial na DC, que se tem demonstrado por endoscopia, histologia, enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética e biomarcadores inflamatórios. (3,4,5). Atualmente, o tratamento almejado procura não apenas controlar os sintomas apresentados, mas, sobretudo, o controle sustentado da inflamação, por elementos que permitam o processo de cicatrização da mucosa e prevenção de lesões estruturais irreversíveis, além das complicações como fístulas, abscessos, estenoses, fibrose e outros. Assinala-se que o controle sustentado da inflamação é analisado por instrumento endoscópico, análise histológica e enterorressonância e enterografia. (3,4,5). Dentre as opções de tratamento estão os antibióticos, aminossalicilatos, corticoesteroides,

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: 2.825.897

imunomoduladores, agentes biológicos e cirurgia. A inclusão dos agentes biológicos na terapêutica das DII, em decorrência de sua capacidade de promover cicatrização da mucosa, tem modificado historicamente o processo natural da doença com uma tendência à diminuição de cirurgias e/ou hospitalizações, pelo menos no curto e médio prazo (1 a 5 anos de acompanhamento) (7,8). Dentre os agentes biológicos, destacase a utilização de Adalimumabe (ADA) como sendo um anticorpo quimérico monoclonal anti-TNF, que tem em elevada afinidade na ligação ao TNFalfa (8). O ADA se liga ao TNF-alfa e bloqueia a interação citocina-receptor neutralizando a sua atividade pró-inflamatória. As respostas propostas para sua ação se dão não somente em decorrência do bloqueio direto do TNF-alfa solúvel ou transmembrânico, mas também pela indução de apoptose de linfócitos T, recuperação da barreira epitelial, e indução da motilidade dos fibroblastos intestinais, facilitando cicatrização de lesões (9). O ADA é administrado por via subcutânea nas semanas 0, 2 (esquema de indução) e, a seguir, a cada 14/14 dias (esquema de manutenção). O tempo de tratamento não é definido e ainda não há um consenso sobre quando suspender. Nos casos de pacientes que apresentam resposta incompleta durante o tratamento de manutenção (não respondedores secundários), pode-se diminuir o intervalo das doses para cada 2 semanas, em que pese, ser toda a adequação da dose empregada, ser empiricamente e sob a análise clínica do paciente (12). A partir daí se ressalta que a mensuração dos níveis séricos do anti-TNF (também denominados bloqueadores do TNF) e a detecção de anticorpos que se ligam ao anti-TNF, são recursos que não estão disponíveis amplamente no Brasil na prática clínica. Dentre os benefícios, o principal estaria no manejo dos pacientes com DII, seja pela possibilidade de ajuste da dose terapêutica empregada, seja pelo entendimento da perda ou não da resposta ao agente biológico. Assim, poderá ser otimizado o uso dessa terapia, podendo, sobretudo apresentar vantagens do ponto de vista econômico, ao reduzir a dose da medicação (10,11). Dessa forma, seria amplamente relevante a dosagem sérica do anti-TNF, que, além da redução de efeitos adversos, o ajuste terapêutico ideal ao paciente submetido a essa terapêutica, onde os efeitos adversos por ter espectro variável, desde sintomas leves que são tratados com anti-histamínicos e corticosteroides e não contraindicam seu uso posterior, até sintomas graves os quais determinam a parada do tratamento proposto com ADA (8,12).

Hipótese:

A dosagem sérica de ADA e a detecção de anticorpos anti-ADA poderão explicar as causas para a perda de resposta a droga, bem como quantificar o número de pacientes que estão com níveis séricos elevados de medicamento, por vezes sem necessidade de acordo com a resposta clínica da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

UF: SP

Município: CAMPINAS

CEP: 13.083-887

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



CEP UNICAMP

UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.825.897

doença. Os resultados desse estudo podem no futuro servir de base para que possam ser também minimizados os efeitos adversos do ADA no Brasil, uma vez que essas dosagens já são realizadas em alguns países da Europa e nos Estados Unidos.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo prospectivo, observacional e transversal.

Critério de Inclusão:

Serão avaliados 80 pacientes com DII, de ambos os sexos, entre 18 e 70 anos, que fazem acompanhamento no Ambulatório do Gastrocentro e do Hospital das Clínicas - UNICAMP, e que estão fazendo uso contínuo e regular de ADA.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos da amostra pacientes que não apresentam regularidade no acompanhamento ambulatorial. Serão excluídos os pacientes com ausência de algum exame complementar (ileocolonoscopia e/ou enterorressonância e/ou radiograma de trânsito intestinal) no último um mês do dia da coleta de sangue periférico, ou que não tem esses exames agendados na rotina no próximo um mês depois do dia da coleta de sangue periférico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a dosagem quantitativa do nível sérico de ADA, bem como detecção de anticorpo anti-ADA em pacientes com DII acompanhados no Ambulatório de do Gastrocentro e do Hospital das Clínicas - UNICAMP.

Objetivo Secundário:

Correlacionar os níveis séricos de ADA e a presença de anticorpos anti-ADA com a atividade clínica da doença e com resultados de exames objetivos (ileocolonoscopia e/ou enterorressonância e/ou radiograma de trânsito intestinal) realizados na rotina desses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O questionário não implicará em nenhum dano ao participante da pesquisa, apenas o incômodo que poderá sentir é a espera para ser atendido e o tempo que levará para responder os questionamentos que será de aproximadamente 20 minutos. Com relação à coleta do sangue, poderá haver hematoma no local da punção e dor no momento da punção.

Benefícios:

Não haverá benefício direto pela participação no estudo. No futuro, a informação obtida neste estudo pode permitir um melhor acompanhamento e ajuste da medicação de pacientes com as

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: 2.825.897

mesmas doenças (doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa), e um melhor tratamento das mesmas. A sua contribuição é altruísta, que pode permitir beneficiar a todos os pacientes que sofrem deste tipo de doença, da mesma maneira que a colaboração de pacientes anteriores têm nos permitido evoluir até a assistência médica que o senhor(a) está recendo agora.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este parecer refere-se às respostas apresentadas pela pesquisadora, às pendências elencadas na reunião do colegiado do dia 24/07/2018.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os quatro documentos postados na Plataforma Brasil no dia 07/08/2018:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1167772.pdf

Carta_CEP.pdf

TCLE_v2.pdf

Projeto_v2.pdf

Recomendações:

Ver o campo Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram adequadamente resolvidas, podendo o projeto ser enquadrado na categoria 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

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: 2.825.897

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.

- 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_1167772.pdf	07/08/2018 13:56:41		Aceito
Outros	Carta_CEP.pdf	07/08/2018 13:55:15	Raquel Franco Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v2.pdf	07/08/2018 13:54:07	Raquel Franco Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_v2.pdf	07/08/2018 13:53:58	Raquel Franco Leal	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

Continuação do Parecer: 2.825.897

Investigador	Projeto_v2.pdf	07/08/2018 13:53:58	Raquel Franco Leal	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Regulamento_Biorrepositorio.pdf	29/06/2018 23:03:47	Raquel Franco Leal	Aceito
Outros	Comprovante_vinculo_instituicao.pdf	29/06/2018 23:02:02	Raquel Franco Leal	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	29/06/2018 23:00:42	Raquel Franco Leal	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 16 de Agosto de 2018



Assinado por:

Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

UF: SP

Município: CAMPINAS

CEP: 13.083-887

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br