



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação dos pacientes com doença inflamatória intestinal que receberam carboximaltose férrica para tratamento da anemia ferropriva

**Pesquisador:** Raquel Franco Leal

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 56915516.6.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.645.827

#### Apresentação do Projeto:

**INTRODUÇÃO 1.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL** Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa(RCU) são consideradas enfermidades gastrointestinais crônicas, denominadas doenças inflamatórias intestinais (DII) (Poldosky DK et al, 2002). O quadro clínico das DII é caracterizado por diarreia mucosanguinolenta, dor abdominal, tenesmo, urgência para evacuar, anorexia, perda de peso, e anemia (Houliet et al, 1984, Low et al, 2013). Os fatores que diferem essas doenças são: área do trato gastrointestinal afetada, a profundidade do tecido comprometido, e a fisiopatologia, muito embora não esteja completamente esclarecida. Existem associações entre fatores genéticos que predispõe o indivíduo ao desenvolvimento da doença; fatores ambientais, que favorecem o desencadeamento e sua modulação, composição da flor bacteriana, a dieta e as condições higiênicas, sanitárias, que são também relevantes (Schirbel et al, 2010). A DII atinge indivíduos de diversos países, sendo que a prevalência pode ser rara em alguns países, mas em outros é um problema de saúde pública, e por isso é considerada uma patologia de distribuição não heterogênea (Logan et al, 2010). Estudos epidemiológicos no Brasil, segundo dados do Governo Federal, demonstraram que a região Norte apresenta o menor número de internações relacionadas com DII, em torno de 1,16/100.000 habitantes/ano (Cardozo et al, 2012). Os fatores imunológicos que influenciam efetivamente no desenvolvimento da DII ocorrem em duas frentes

**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

distintas, porém simultaneamente: imunidade inata e imunidade adaptativa. Apenas dois tipos celulares agem de forma ativa na imunidade inata: os macrófagos e as células dendríticas (Medzhitov R et al 2000, Cardozo et al, 2012). As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos e por isso estão diretamente associadas ao desencadeamento e na regulação imunológica local, e elas também participam da imunidade adaptativa (Rescigno et al, 2009). Na DII, as células dendríticas são ativadas e estão em número reduzido, porém apresentam receptores microbianos fortemente expressos, o que induz uma produção exacerbada de algumas citocinas pró-inflamatórias, como as IL-6 e IL-12 (Cardozo et al, 2012). As células mais envolvidas no desenvolvimento da DII são as T helper CD4+ 1 (Th1) e Th2, que são subgrupos das células Th (Cardozo et al, 2012). As células Th1 são produtoras de IFN- e as Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-13, que estão diretamente associados ao desencadeamento da patologia (Annunziato et al, 2007).

**1.2 ANEMIA NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL** Dentre vários sintomas e manifestações extraintestinais que a doença apresenta, a anemia é considerada uma das mais comuns, presente em 27% dos pacientes com DC, e em 21% dos pacientes com RCU (Filmann N et al, 2014, Fiorino G et al, 2014). As causas do desenvolvimento da anemia nestes pacientes podem ser devido à perda de sangue, que geralmente ocorre junto aos quadros diarreicos característicos da doença, e também à má absorção de ferro (Alloca M et al, 2014). Além da anemia ferropriva, pacientes com DII podem apresentar anemia megaloblástica devido à má absorção de vitamina B12 e ácido fólico, que ocorre secundariamente à inflamação da mucosa ou após ressecção do intestino (Gisbert JP et al, 2008). A anemia nas DII tem o envolvimento de citocinas no sistema reticuloendotelial, causando mudanças na homeostase do ferro, na proliferação das células progenitoras eritóides, bem como na longevidade dos eritrócitos (Gasche C et al, 1994). Estudos in vitro e in vivo demonstraram que citocinas pró-inflamatórias, como interferon- (IFN-), fator de necrose tumoral- (TNF-), e a interleucina-1 (IL-1), além de apresentarem um papel supressor de eritropoietina, se presentes em alto níveis, comprometem a disponibilidade do ferro a partir de armazenamento do reticuloendotelial (Morceau F et al, 2009). Em um outro estudo, Semrin et al, 2006 demonstraram que o elevado nível de interleucina-6 (IL-6) dificultou a absorção de ferro administrado via oral em crianças com DC comparado com Introdução: indivíduos que estão em remissão da doença. Além de citocinas, ocorre a expressão da hepcidina, um regulador essencial do metabolismo do ferro. A síntese desta molécula é intensamente estimulada pela presença de algum processo inflamatório ou por excesso de ferro, e ela aparenta ser o principal inibidor da absorção de ferro no intestino delgado (Ganz T et al, 2003, Ganz T et al, 2011). Algumas drogas utilizadas no tratamento de DII, tais como sulfassalazina e azatrioprina, também podem induzir anemia (Gasche C et al, 2004).

**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: 1.645.827

1.2.1 DIAGNÓSTICO DA ANEMIA O diagnóstico de anemia em pacientes com DII é feito através de exames laboratoriais: no hemograma, além do nível de hemoglobina, deve-se analisar os índices hematimétricos (VCM, HCM, e CHCM). Avalia-se também saturação da transferrina, ferritina sérica, receptor de transferrina solúvel (sTfR), ácido fólico e vitamina B12, creatinina, hepcidina sérica e proteína C reativa (PCR) (Sobrado C et al, 2015).

1.2.2 TRATAMENTO DA ANEMIA O tratamento da anemia em pacientes que apresentam DII deve ser feito precocemente, pois a deficiência de ferro pode ter um efeito sistêmico e os sistemas nervoso central, imunológico, cardiorrespiratório e vascular podem ser afetados (Schander A et al, 2014, Stein J et al, 2010). A suplementação de ferro como tratamento é feita por duas vias de administração: oral e intravenoso (Nielsen OH et al, 2015). Na administração oral, a forma mais comum de ferro é como sulfato ferroso, glucanato ferroso e fumarato ferroso (Nielsen OH et al, 2015). Apesar da ingestão de ferro ideal para pacientes com DII não ser estabelecida, a dose comumente recomendada para ingestão diária é de 50-200mg, porém apenas 10-20mg é absorvida em pacientes que apresentam deficiência de ferro (Fuqua BK et al, 2012, Cook JD 2005). Devido ao alto valor não absorvido continuar no trato gastrointestinal, a suplementação por via oral apresenta alguns efeitos colaterais presentes em mais de 20% dos pacientes, como náusea, ânsia de vômito, diarreia e dores abdominais (Kulnigg S et al, 2006, Goldberd ND, 2013). Esses efeitos colaterais ocorrem devido a disponibilidade de ferro no intestino, que apresenta um impacto significativo na microbiota, que tem um papel essencial na patogênese da DII (Lee TW et al, 2012, Kostic AD et al, 2014). Os estudos de modelo experimental com este tipo de tratamento demonstram evidência controversas em relação à melhora da inflamação (Nielsen OH et al, 2015, de Silva AD et al, 2005, Erichsen K et al, 2005). Já em estudos clínicos, os resultados são ainda mais controversos e não há evidência convincente de que o tratamento oral em doses terapêuticas seja eficaz em pacientes com DII (Nielsen OH et al, 2015, Dignass AU et al, 2015, Rizvi S et al, 2011). A administração intravenosa é mais indicada em casos dos pacientes apresentar intolerância ou resposta inadequada com o tratamento oral ou quando é necessário aumentar o nível de estoques de ferro em um período mais curto de tempo (Goldberg ND, 2013, Wilson A et al, 2004, Kulnigg S et al, 2006). Comparado com a ingestão oral, a administração intravenosa apresenta uma resposta melhor, como aumento do nível da hemoglobina e de ferro, melhorando assim, a qualidade de vida do paciente de uma forma mais rápida (Lee et al, 2012, Reinisch Wet al, 2013). As formas de ferro disponíveis para o tratamento intravenoso são: ferro dextrano, sucrose de ferro, hidróxido de ferro, e, mais recentemente licenciado, carboximaltose férrica (Goldberg ND, 2013, Auerbach M et al, 2010, Gomollon F et al, 2013). Nos casos de anemias severas ( $Hb < 7g/dL$ ), é recomendado transfusão sanguínea (Nielsen

**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: 1.645.827

OH et al, 2015, Gomollon F et al, 2010). 1.3CARBOXIMALTOSE FÉRRICA Novas preparações de ferro para administração intravenosa tem surgido como terapia, tal como a carboximaltose férrica (CF), comercialmente conhecida como Ferinject® (García-López S et al, 2016, Sobrado et al, 2015). A CF pode ser administrada efetiva e eficientemente com uma dose máxima de 1000 mg por até 15 minutos com intervalos mínimos semanais (Gozzard D, 2011). A robusta estrutura molecular da CF (150-kDa) permite que a distribuição do ferro seja em alta dose, controlada e segura (Nielse OH et al, 2015). Os efeitos colaterais da administração de suplementação de moléculas grandes de ferro envolvem prurido no local da infusão, dispneia, pieira e mialgias (Auerbach M et al, 2007). Sobrado et al, 2015, concluíram que o uso do FC é seguro e eficaz para tratamento da anemia ao realizar um estudo no Brasil com 10 pacientes com DC em atividade e que apresentavam anemia com hemoglobina < 10 g/dL. Após três infusões intravenosas de CF contendo 1.650 mg de ferro, foi observado aumento de no mínimo 2 g/dL, normalizando a anemia em 70% dos pacientes. Através de um questionário aplicado no estudo (IBDQ, de Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), foi relatado aumento na qualidade de vida. Também foi avaliado o índice de atividade de Doença de Crohn (CDAI, de Crohn's Disease Activity Index), em que foi observado diminuição na média da pontuação de 219 +/- 83 para 101 +/- 37. Hipótese: Novas preparações de ferro para administração intravenosa como a carboximaltose férrica (CF), são seguras e eficazes em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal (DII) refratários à terapêutica tradicional. Metodologia Proposta: Trata-se de estudo retrospectivo, em que serão avaliados prontuários de pacientes do Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Gastrocentro da Unicamp, que, utilizaram carboximaltose férrica para o tratamento da anemia, desde sua aprovação para o uso no Brasil. Estima-se que cerca de 15 a 20 pacientes serão incluídos. A atividade da doença inflamatória será avaliada por meio da proteína Creatinina (PCR), escore clínico de atividade por meio do Crohn's disease Activity Index (CDAI) para os pacientes com DC e o escore de Mayo parcial para os pacientes com RCU, e exames complementares disponíveis nos prontuários. Os dados coletados serão incluídos no formulário específico descrito a seguir.

Formulário para coleta de dados do prontuário ( ) RCU ( ) DC Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Etnia: \_\_\_\_\_  
Procedência: \_\_\_\_\_ Data da aplicação da CF: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. Intervalo de aplicação: \_\_\_\_\_ Droga de 1ª escolha: ( ) sim ( ) não: \_\_\_\_\_ Tempo de Evolução da doença: \_\_\_\_\_ Fenótipo DC: ( ) inflamatório ( ) estenosante ( ) fistulizante CDAI: \_\_\_\_\_ Fenótipo RCU: ( ) pancolite ( ) colite esquerda ( ) proctite Mayo parcial: \_\_\_\_\_

**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



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.645.827

Local de acometimento: ( ) Esôfago, estômago ou duodeno ( ) jejuno ( ) íleo ( ) íleo distal ( ) ceco ( ) cólon ascendente ( ) cólon transversal ( ) cólon descendente ( ) sigmoide ( ) reto ( ) perianal Cirurgias prévias (tipo e data): \_\_\_\_\_ Medicação atual e dose: \_\_\_\_\_ Exames complementares prévios (colonoscopia e/ou enterorNM): \_\_\_\_\_ Transfusão sanguínea: ( ) sim ( ) não Quantas vezes: \_\_\_\_\_ EXAMES PRE-INFUSÃO CF: dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. PÓS-INFUSÃO: dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. Hb/Ht: \_\_\_\_/\_\_\_\_ Hb/Ht: \_\_\_\_/\_\_\_\_ VCM: \_\_\_\_ HCM: \_\_\_\_ CHCM: \_\_\_\_ VCM: \_\_\_\_ HCM: \_\_\_\_ CHCM: \_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_ VHS: \_\_\_\_ VHS: \_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_ Saturação de transferrina: \_\_\_\_ Saturação de transferrina: \_\_\_\_ Ferritina: \_\_\_\_ Ferritina: \_\_\_\_ Ferro sérico: \_\_\_\_ Ferro sérico: \_\_\_\_ Ácido fólico: \_\_\_\_ Vit B12: \_\_\_\_ Ácido fólico: \_\_\_\_ Vit B12: \_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_

### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com carboximaltose férrica.

Objetivo Secundário: Avaliar os parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados à presença de anemia e atividade da doença antes e após o tratamento com carboximaltose férrica.

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há riscos previsíveis para o participante da pesquisa, uma vez que se trata de estudo retrospectivo com análise de prontuários.

Benefícios: Não há benefícios diretos ao participante da pesquisa.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nº de participantes da pesquisa - 20

Projeto de pesquisa regular com finalidade de apresentação em congresso e publicação, não vinculado a aluno de pós-graduação exclusivo.

Este protocolo se doença inflamatória intestinal que receberam carboximaltose férrica para tratamento da anemia ferropriva". Projeto de pesquisa regular com finalidade de apresentação em congresso e publicação, não vinculado a aluno de pós-graduação exclusivo Faculdade de Ciências Médicas Departamento de Ciências da Cirurgia/Gastrocentro - Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Cujas Pesquisadora responsável é a Profa. Dra. Refere ao Projeto de Pesquisa intitulado

**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



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.645.827

"Avaliação dos pacientes com doença inflamatória intestinal que receberam carboximaltose férrica para tratamento da anemia ferropriva". Pesquisadora Raquel Franco Leal e a Equipe de pesquisa composta por: Francesca Aparecida Ramos da Silva, Bruno Lima Rodrigues, Luis Eduardo Miani Gomes. A Instituição Proponente é Hospital de Clínicas - UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 200,00 (Duzentos reais) e o cronograma apresentado contempla início do estudo para 01/08/2016 e com término em 28/04/2017. Trata-se de estudo retrospectivo, em que serão avaliados prontuários de pacientes do Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Gastrocentro da Unicamp, que, utilizaram carboximaltose férrica para o tratamento da anemia, desde sua aprovação para o uso no Brasil. Estima-se que cerca de 15 a 20 pacientes serão incluídos.

O presente projeto está sendo submetido à análise do comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP, sendo solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de estudo retrospectivo com coleta de dados a partir de prontuários médicos. Não haverá intervenção ou abordagem do paciente. Serão seguidos os aspectos éticos e legais da pesquisa com seres humanos de acordo com a Resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e Comitê de Ética e Pesquisa.

### **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 "folha\_rostocep.pdf" devidamente preenchido, datado e assinado.
- 2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_734776.pdf" de 09/06/2016. Adequado
- 3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas no documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_734776.pdf" de 09/06/2016. De acordo com o pesquisador de financiamento próprio. Adequado.
- 4 - Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas no documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_734776.pdf" de 09/06/2016. Adequado
- 5-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: No "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_pdf" Se propõe Dispensa do TCLE informando que "O presente projeto está sendo submetido à análise do comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP, sendo solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de estudo retrospectivo com coleta de dados a partir de prontuários médicos. Não haverá intervenção ou abordagem do paciente. Serão seguidos

**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





## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.645.827

os aspectos éticos e legais da pesquisa com seres humanos de acordo com a Resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e Comitê de Ética e Pesquisa. Adequado

6 - Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: Contemplado no documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_734776.pdf" de 09/06/2016 Somente o da Responsável Principal - Raquel Franco Leal, não havendo os currículos da equipe de pesquisa composta por: Francesca Aparecida Ramos da Silva, Bruno Lima Rodrigues, Luis Eduardo Miani Gomes, da Assistente Larissa Rafaela Galatti.

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências do parecer anterior foram adequadamente atendidas. Serão coletados os dados que foram tratados no período de maio de 2014 a março de 2016.

Projeto aprovado.

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito 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.
- 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 sujeito participante.
- 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.
- 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.
- Relatórios parciais e final, em formulário próprio do CEP, devem ser apresentados ao CEP,

**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: 1.645.827

inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_734776.pdf	21/07/2016 22:12:19		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	21/07/2016 22:10:41	Raquel Franco Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_v2.pdf	21/07/2016 21:59:39	Raquel Franco Leal	Aceito
Outros	Identidade_funcional.JPG	09/06/2016 13:39:22	Raquel Franco Leal	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	09/06/2016 13:35:14	Raquel Franco Leal	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 23 de Julho de 2016

---

**Assinado por:**  
**Maria Fernanda Ribeiro Bittar**  
**(Coordenador)**

**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