



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Ciência e Tecnologia
Coordenação-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde
Coordenação de Gestão de Programas de Pesquisa

PARECER TÉCNICO Nº 175/2021-COPP/CGFPS/DECIT/SCTIE/MS

Programa Nacional de Apoio à Atenção da Saúde da Pessoa com Deficiência (PRONAS/PCD)	
Instituição: Fundação Faculdade de Medicina	
CNPJ: 56.577.059/0001-00	UF: SP
Título do projeto: Produção de células hipofisárias a partir de iPSC para expansão do diagnóstico e tratamento do hipopituitarismo	
Número Único de Protocolo (NUP): 25000.027842/2021-72	
Período de execução: 36 meses	
Valor solicitado: R\$ 2.391.071,30	
Campo de atuação: Realização de pesquisas clínicas, epidemiológicas, experimentais e socioantropológicas	
Área prioritária: desenvolvimento de projetos de pesquisas clínicas, epidemiológicas, experimentais e socioantropológicas, especialmente voltadas: d) aos métodos diagnósticos e terapêuticos da pessoa com deficiência, especialmente em doenças raras, deficiência intelectual e transtornos do espectro do autismo e, f) às pesquisas básicas e pré-clínicas com potencial de translação para a saúde das pessoas com deficiências.	
Assunto: análise técnica inicial	

1. Trata-se da análise inicial do projeto “Produção de células hipofisárias a partir de iPSC para expansão do diagnóstico e tratamento do hipopituitarismo”, registrado sob o NUP 25000.027842/2021-72, apresentado pela Fundação Faculdade de Medicina no âmbito do Programa Nacional de Apoio à Atenção da Saúde da Pessoa com Deficiência (PRONAS/PCD), no valor de R\$ 2.391.071,30 (dois milhões, trezentos e noventa e um mil setenta e um reais e trinta centavos), para execução em 36 meses, conforme anexo LXXXVI à Portaria de Consolidação nº 05, de 28 de setembro de 2017.
2. Segundo a proponente, o termo hipopituitarismo refere-se à deficiência de um ou mais hormônios hipofisários, sendo muito comum a deficiência de hormônio do crescimento (GH, do inglês *Growth Hormone*). O hipopituitarismo é uma doença rara, com incidência e prevalência variáveis de 11,9 a 42,1 por milhão de indivíduos, a cada ano, e de 300 a 455 casos por milhão de habitantes, respectivamente. O manejo e o tratamento desta patologia ainda é difícil e custoso, tanto para o Sistema Único de Saúde (SUS), quanto para o médico e o paciente, já que, em média, 84% dos casos congênitos de hipopituitarismo permanecem sem etiologia definida e sem diagnóstico molecular. Dessa forma, iniciativas que visam melhorar o entendimento do funcionamento da hipófise e de seus hormônios poderiam contribuir para a diminuição dos custos relacionados ao diagnóstico/tratamento e melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta condição, por meio da busca de novos medicamentos e do desenvolvimento de terapias alternativas de tratamento individualizadas.
3. A justificativa apresentada para a execução do projeto está pautada na possibilidade de estabelecimento de uma metodologia que possibilite a produção de diferentes subtipos de células hipofisárias, a partir de células pluripotentes de pacientes com hipopituitarismo, para utilizá-las como modelo no estudo das vias acometidas por esta patologia. Desta forma, a expectativa é que os resultados possam contribuir no sentido de traçar uma nova estratégia para a determinação do diagnóstico

genético/molecular do hipopituitarismo congênito, em pacientes sem diagnóstico molecular, podendo, assim, elevar os índices de diagnósticos realizados.

4. O objetivo geral do projeto é estabelecer uma metodologia para obter modelos celulares hipofisários em pacientes com hipopituitarismo congênito. Os objetivos específicos são: a) reprogramar células mononucleares de sangue periférico de pacientes com hipopituitarismo congênito e controles saudáveis em células-tronco pluripotentes induzidas; b) diferenciar as células-tronco pluripotentes induzidas em diferentes tipos celulares hipofisários: somatotrofos, gonadotrofos, tireotrofos, lactotrofos e corticotrofos; c) caracterizar e comparar fenotipicamente as células de indivíduos com hipopituitarismo congênito com as de controles saudáveis; e d) identificar genes associados à organogênese hipofisária e ao desenvolvimento do hipopituitarismo.

5. A instituição propôs a realização de uma pesquisa básica dividida em cinco etapas. Na etapa 1, serão coletadas células mononucleares de sangue periférico (PMBCs, do inglês *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) de 58 pacientes com hipopituitarismo congênito, sem diagnóstico molecular, do ambulatório de Endocrinologia do Desenvolvimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. Também serão coletadas PBMCs de quatro pacientes saudáveis (grupo controle), com variantes deletórias nos genes *GH1* e *PROP1* (principais genes associados ao hipopituitarismo congênito), além de indivíduos controle, da mesma família, para preservar a variação de *background* genético. Na segunda etapa, serão realizados os ensaios para geração de células-tronco/pluripotentes induzidas (iPSC, do inglês *induced Pluripotent Stem Cells*) a partir de PMBCs coletadas dos pacientes e controles. Na etapa 3, as iPSC serão diferenciadas em cinco diferentes subtipos de células hipofisárias: corticotrofos, tireotrofos, somatotrofos, lactotrofos e gonadotrofos. Na quarta etapa, serão realizados ensaios para caracterização biológica/funcional e comparação (pacientes *versus* controle) das células diferenciadas na etapa anterior, por meio da avaliação da capacidade destas em produzir e secretar os hormônios hipofisários ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), TSH (hormônio tireoestimulante), GH (hormônio do crescimento), PRL (prolactina) e LH/FSH (hormônios luteinizante e folículo estimulante, respectivamente). Na última etapa, será feita uma comparação entre o perfil de expressão gênica das células provenientes dos grupos paciente e controle. O cronograma de atividades apresentado está adequado com as atividades propostas no projeto.

6. A análise inicial do projeto foi realizada de acordo com o anexo LXXXVI da Portaria acima referida, tendo sido avaliados: justificativa, objetivos, metodologia, orçamento, cronograma, informações adicionais e anexos.

7. A instituição proponente apresentou a seguinte documentação (SEI nº 0019251158): a) requerimento de apresentação do projeto (fls. 03-22), b) cópia do ato que deferiu o pedido de credenciamento da instituição (fl. 116), c) declaração de responsabilidade (fl. 23), d) declaração de capacidade técnico-operativa (fls. 24), e) declaração de anuência do gestor de saúde estadual do SUS ao projeto (fl. 117), f) declaração de cumprimento das exigências éticas e sanitárias (fl. 115), g) demonstrativo da projeção das despesas (fls. 25-28), h) cotações orçamentárias para contratação do serviço de auditoria independente (fls. 29-80), e h) formulário de informações complementares para a aquisição de equipamentos e materiais permanentes (fls. 112-114), em conformidade com os termos do art. 26 do Anexo LXXXVI à Portaria de Consolidação nº 05, de 28 de setembro de 2017. Adicionalmente foi encaminhado o Regulamento de Compras e Contratações da Fundação Faculdade de Medicina (fls. 118-136). No entanto, nesse momento inicial não foram enviadas as cotações orçamentárias de todos os itens solicitados.

8. Buscando sanar dúvidas referentes à proposta submetida, foram realizadas diligências (SEI nº 0021240661, 0021739736, 0022267210 e 0022559548) requisitando à instituição proponente mais informações sobre: a) aplicabilidade da pesquisa para as políticas de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS); b) objetivos; c) metodologia; d) como os resultados gerados serão agrupados de forma a produzir todas as publicações pretendidas; e) resultados esperados; f) abrangência do estudo, de forma a esclarecer se será municipal, estadual e/ou nacional; g) envio dos anexos citados no projeto, porém não enviados, contendo informações sobre os 'Dados Clínicos dos pacientes selecionados', 'Protocolo de PCR para identificação de micoplasmas' e 'Extração de RNA e PCR quantitativa em tempo real'; h) detalhamento orçamentário dos itens 'Diárias e Passagens', 'Serviços de Terceiros - PF', 'Serviços de

Terceiros - PJ', 'Recursos Humanos', 'Bolsas', 'Auditoria', 'Materiais de Consumo', 'Participações em Congressos', 'Publicação de Artigos', 'Equipamentos e Materiais Permanentes' e 'Equipamentos de Informática', e i) envio das cotações de todos os itens solicitados. As diligências foram respondidas de acordo com o preconizado no § 1º, do art. 48 da Portaria supracitada (SEI nº 0021663984, 0021664551, 0021675277, 0022090136, 0022090194, 0022522066, 0022522189, 0022754873 e 0022754952). Ademais, foram encaminhados os anexos solicitados (SEI nº 0021664497), as planilhas contendo detalhamento orçamentário (SEI nº 0021664607, 0022090380, 0022522360 e 0022755047), e as cotações de todos os itens solicitados (SEI nº 0022090328, 0022522286 e 0022754999).

9. Para subsidiar a análise de mérito e relevância realizada pela área técnica do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (DECIT/SCTIE/MS), a proposta foi enviada para avaliação externa por consultores *ad hoc*, que atuaram de modo independente e voluntário, assinando termos de confidencialidade e ausência de conflito de interesses. A partir destas avaliações foi considerado que o projeto se encontra bem estruturado, com justificativa sólida, os métodos estão adequados aos objetivos propostos e o cronograma é condizente com os prazos estipulados. Apesar de tratar-se de uma pesquisa básica, envolvendo doença rara, que provavelmente só trará impactos em médio ou longo prazo em ações e serviços do SUS, possui mérito científico, considerando que tem o potencial de ampliar os conhecimentos acerca da fisiopatologia do hipopituitarismo congênito. Ademais, os dados a serem gerados podem contribuir para a identificação de vias moleculares envolvidas no desenvolvimento hipofisário, além de, até mesmo, preencher uma lacuna do conhecimento acerca dos mecanismos moleculares envolvidos nas formas congênitas de hipopituitarismo. Ressalta-se também a experiência da pesquisadora principal na área proposta, que coordena o ambulatório de deficiência de hormônio de crescimento isolada ou combinada em crianças e adultos e está inserida em projetos de pesquisa relacionados ao desenvolvimento hipofisário e ao hipopituitarismo congênito.

10. O orçamento informado pela instituição apresentou as despesas e as categorias dos gastos, conforme preconiza o art. 27 da Portaria supracitada. A partir do detalhamento orçamentário do projeto, foi possível identificar a composição dos itens: a) Diárias e Passagens (para participação em dois congressos científicos internacionais); b) Serviços de Terceiros – PF (referente à contratação dos serviços de análise estatística e de tradução e revisão de artigos científicos); c) Serviços de Terceiros – PJ (para contratação do serviço de análise de Transcriptoma); d) Bolsas (para a contratação de pessoal); e) Auditoria (para a contratação do serviço de auditoria independente); f) Material de Consumo (para a compra de insumos para a realização dos ensaios propostos na metodologia); g) Outros – Publicação de Artigos (relativo aos custos com publicação de 3 artigos científicos); h) Equipamentos e Material Permanente; e i) Equipamentos de Informática.

11. Inicialmente, foi solicitado o total de R\$ 2.391.071,30, no entanto, após diligências, o valor foi alterado para R\$ 1.549.749,00. A mudança no orçamento previsto se deu, principalmente, devido aos ajustes nos valores das seguintes rubricas:

a) Diárias e Passagens, reduzido de R\$ 107.400,00 para R\$ 25.025,40, após ajustes no valor das diárias e no número de eventos (de 4 congressos científicos para 2 eventos, com 1 participante por evento, sendo, de preferência, o coordenador do projeto);

b) Serviços de Terceiros – PF, no valor de R\$ 23.364,40, que não estavam previstos na versão inicial do projeto (pois os custos estavam alocados em outras rubricas) e que se referem à contratação dos serviços de análise estatística e de tradução e revisão de artigos científicos;

c) Serviços de Terceiros – PJ, ajustado de R\$ 78.945,00 para R\$ 61.124,00, após a instituição optar pela exclusão dos gastos com sessões de uso de equipamentos e serviços externos, mantendo na proposta apenas os gastos referentes à contratação do 'Serviço de análise de transcriptoma';

d) Bolsas, reduzido de R\$ 531.360,00 para R\$ 259.232,40, após a Fundação optar por excluir a previsão de duas bolsas de mestrado, mantendo apenas duas de iniciação científica e duas de doutorado. Ressalta-se que a contratação de bolsas acadêmicas deve estar obrigatoriamente vinculada a cursos de mesmo nível, de preferência em

tempo coincidente e com apresentação de trabalho acadêmico relacionado às atividades do projeto;

e) Auditoria, no valor de R\$ 3.458,00, rubrica para qual não havia uma previsão orçamentária e que, após diligências, foi incluída no orçamento;

f) Material de Consumo, que foi reduzido de R\$ 470.171,10 para R\$ 404.840,38, após a instituição enviar, em respostas às diligências, os orçamentos e/ou cartas de exclusividade para todos os itens solicitados;

g) Outros – Publicação de Artigos, ajustado de R\$ 6.000 para R\$ 81.792,20, após envio de documentação comprovando os custos de publicação nas revistas internacionais selecionadas, que demonstraram que o orçamento inicial estava subestimado;

h) Equipamentos e Materiais Permanentes, ajustada de R\$ 1.160.648,20 para R\$ 677.219,22, pois, após diligências, os orçamentos de alguns itens foram ajustados de modo a contemplar as especificações descritas no SIGEM. Porém, para os itens 'Refrigerador', 'Centrífuga Sorvall com acessórios' e 'Incubadora a seco com agitação', a instituição apresentou carta de exclusividade por demandarem uma especificação técnica superior à contida no SIGEM. No entanto, esta Coordenação entende que há no mercado outros fornecedores destes equipamentos e, assim, foram solicitados orçamentos adicionais, mas eles não foram apresentados. Desse modo, para esses três itens, foi utilizado o valor de referência do SIGEM;

i) Equipamentos de Informática, reduzido de R\$ 36.147,00 para R\$ 13.693,00, após ajustes considerando os preços constantes no SIGEM.

12. Assim sendo, o orçamento total validado do projeto é de R\$ 1.549.749,00 e encontra-se detalhado no quadro a seguir:

DESCRIÇÃO	ORÇAMENTO APRESENTADO (R\$)	ORÇAMENTO APROVADO (R\$)	% SOBRE O VALOR TOTAL DO PROJETO
DESPESA DE CUSTEIO	1.194.276,10	858.836,78	55,42%
Diárias e Passagens	107.400,00	25.025,40	1,61%
Captação de Recursos e Elaboração de Projeto	-	-	0,00%
Serviço de Terceiros - PF	-	23.364,40	1,51%
Serviço de Terceiros - PJ	78.945,00	61.124,00	3,95%
Coordenação	-	-	0,00%
Recursos Humanos	-	-	0,00%
Inscrição de Congressos	9.400,00	-	0,00%
Bolsas	513.360,00	259.232,40	16,73%
Publicação de Artigos	9.000,00	-	0,00%
Auditoria	-	3.458,00	0,22%
Material de Consumo	470.171,10	404.840,38	26,12%
Outros (Publicação de Artigos)	6.000,00	81.792,20	5,28%
DESPESA DE CAPITAL	1.196.795,20	690.912,22	44,58%
Imobilizado Tangível	-	-	0,00%
Obras (Reformas) e Instalações	-	-	0,00%
Equipamentos e Material Permanente	1.160.648,20	677.219,22	43,70%
Equipamentos de Informática	36.147,00	13.693,00	0,88%
Outros (Especificar)	-	-	0,00%
Imobilizado Intangível (Especificar)	-	-	0,00%
PREVISÃO TOTAL	2.391.071,30	1.549.749,00	100,00%

13. O orçamento aprovado está de acordo com o escopo do projeto e os parâmetros de apresentação do orçamento foram baseados em valores de mercado e de bolsas para o país aplicados pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), bem como no Sistema de Informação e Gerenciamento de Equipamentos e Materiais Permanentes Financiáveis para o SUS (SIGEM).

14. No que tange à destinação dos equipamentos adquiridos durante o projeto, a instituição deverá seguir o que determina o art. 38 do Anexo LXXXVI da [Portaria de Consolidação nº 05/GM/MS/2017](#).

15. Conforme preconizado nos art. 82, 86 e 87 do Anexo LXXXVI da Portaria supracitada, qualquer alteração no plano de trabalho deve ser submetida à apreciação do órgão do Ministério da Saúde competente. Destaca-se ainda que o uso de rendimentos, decorrentes da aplicação dos recursos do projeto em mercado financeiro, também está sujeito às mesmas condições de prestação de contas exigidas para os recursos incentivados.

16. Cabe salientar que as faturas, recibos, notas fiscais, cheques emitidos e quaisquer outros documentos abrangidos por este artigo deverão conter a discriminação dos serviços contratados e dos produtos adquiridos, o número de registro no NUP e o nome do projeto, conforme preconiza o § 1º do art. 95 do Anexo LXXXVI da Portaria que regulamenta o Programa.

17. Na hipótese de proteção intelectual (PI) de tecnologia decorrente deste projeto de pesquisa, a Instituição deverá comunicar previamente o Ministério da Saúde, por intermédio do Decit/SCTIE, sobre o pedido de proteção, seu eventual deferimento e acordos de transferência de tecnologia. No caso de haver intenção de futuro registro junto à Anvisa de produto ou tecnologia decorrente deste projeto, a pesquisa deverá ser executada conforme as normas daquela Agência.

18. Observa-se que o objeto do projeto é condizente com a expertise do grupo de pesquisa e está em consonância com a Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência que, dentre os objetivos, visa a inclusão das pessoas com deficiência em toda a rede de serviços do Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, vale destacar que a instituição deve atentar aos critérios de economicidade e o uso racional de recursos públicos e isso deve estar comprovado na submissão dos relatórios de prestação de contas. Além disso, o projeto deverá ser executado seguindo o preconizado nas Resoluções da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e nas demais legislações vigentes relacionadas às exigências éticas e sanitárias em pesquisa.

19. Ante o exposto, o Departamento de Ciência e Tecnologia **recomenda a APROVAÇÃO** do projeto “Produção de células hipofisárias a partir de iPSC para expansão do diagnóstico e tratamento do hipopituitarismo”, no valor total de **R\$ 1.549.749,00**, baseado nos termos dispostos na legislação vigente.

É o parecer.

MARIELLA GUIMARÃES LACERDA
Consultora Técnica-Científica
COPP

IVAN OSMO MARDEGAN
Consultor Técnico-Financeiro
COPP

De acordo. À Diretora para conhecimento e acolhimento do presente parecer.

PATRICIA DE CAMPOS COUTO

Coordenadora de Gestão de Programas de Pesquisa
COPP

SAMANTHA LEMOS TURTE-CAVADINHA
Coordenadora-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde
CGFPS

De acordo. Ao Secretário para conhecimento e aprovação do presente parecer.

ALESSANDRA DE SÁ EARP SIQUEIRA
Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia
DECIT

De acordo. Encaminhe-se ao Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento – DESID, para conhecimento e providências decorrentes.

HÉLIO ANGOTTI NETO
Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
SCTIE



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra de Sá Earp Siqueira, Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 30/09/2021, às 20:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samantha Lemos Turte-Cavadinha, Coordenador(a)-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde**, em 01/10/2021, às 09:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patrícia de Campos Couto, Coordenador(a) de Gestão de Programas de Pesquisa**, em 01/10/2021, às 11:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ivan Osmo Mardegan, Consultor Técnico**, em 01/10/2021, às 13:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariella Guimarães Lacerda, Consultor Técnico**, em 01/10/2021, às 13:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hélio Angotti Neto, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 08/10/2021, às 07:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 0022944090 e o código CRC D11C881A.

Referência: Processo nº 25000.027842/2021-72

SEI nº 0022944090

Coordenação de Gestão de Programas de Pesquisa - COPP
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br