

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Modulação epigenética por ácidos graxos poli-insaturados n-3 e compostos bioativos (Silybum Marianum L) na doença hepática gordurosa não alcoólica..

Pesquisador: Wilza Arantes Ferreira Peres

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 68269317.9.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.193.438

Apresentação do Projeto:

Protocolo 121-17. Respostas recebidas em 28.6.2017.

As informações colocadas nos campos denominados "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_912482.pdf" (submetido na Plataforma Brasil em 28/06/2017).'

Introdução

1.1 A Doença hepática gordurosa não alcoólica A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada atualmente a causa mais comum de doença hepática crônica nos Estados Unidos em adultos. É definida como o acúmulo de triglicerídeos (TG) no interior dos hepatócitos, excedendo a 5% do peso do fígado em indivíduos cuja ingestão diária de álcool é inferior à 20g em mulheres e menor que 30g nos homens^{1,2,3,4}.

Compreende os espectros que vai desde a esteatose hepática (EH), esteato-hepatite não alcoólica

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

(EHNA) com ou sem fibrose, cirrose e hepatocarcinoma celular^{5,6,7}. Estudos epidemiológicos demonstram que o número de indivíduos afetados pela doença vem aumentando consideravelmente, atingindo proporções epidêmicas^{8,9}. Nos países do ocidente a prevalência estimada é de 20% a 30%, nos asiáticos varia entre 5 a 18%. No Brasil, a prevalência observada é de 19,2%, utilizando a ultrassonografia abdominal (USG) como método de diagnóstico^{10,11,12}. A epidemia da obesidade e suas comorbidades (diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e dislipidemias) justificam em parte, a ascensão na prevalência da DHGNA associada ao aumento da síndrome metabólica (SM)¹³. Os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da DHGNA são principalmente a resistência à insulina (RI) e a lipogênese de novo (LDN). No entanto, os hábitos alimentares também são considerados fatores de agressão e sobrecarga hepática^{14,15}. O processo de transição nutricional e epidemiológica que vem ocorrendo no mundo corrobora o impacto da dieta sobre a saúde. As modificações na dieta ocidental, envolvendo as fontes alimentares de lipídios levaram ao aumento do consumo de gorduras totais, de ácidos graxos saturados (AGS), ácidos graxos poli-insaturados ômega-6 (AGPI n-6) e ácidos graxos trans (AG trans) e à redução do consumo de AGPI ômega-3^{16,17,18,19}. O consumo elevado de AGS tem sido associado ao estresse oxidativo e desregulação nos fatores de transcrição e a enzimas envolvidos na lipogênese que exacerbam a RI e favorecem o acúmulo de gordura nos hepatócitos. Assim como o baixo consumo de AGPI n-3 e em particular a desproporção na relação n-6/n-3 aumenta o dano hepático por meio de uma cascata metabólica culminando na progressão da DHGNA^{20,21,22}. A patogênese da DHGNA, semelhante a outras doenças complexas parece estar relacionada a uma interação de fatores ambientais, metabolismo lipídico anormal, ativação da apoptose, resposta regenerativa, inflamação, microbiota intestinal e fatores epigenéticos^{23,24}. Recentemente, avanços na biologia molecular revelam o papel emergente dos miRNAs em diversos processos fisiopatológico incluindo na DHGNA²⁵. 1.2 microRNAs, metabolismo lipídico e DHGNA Os miRNAs são moléculas pequenas de RNA de fita simples formadas por

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

aproximadamente 19 a 24 nucleotídeos, que atuam regulando múltiplos processos fisiológicos²⁶. Atualmente, já foram identificados mais de 700 miRNAs e estima-se que esses pequenos RNAs regulam mais de um terço de todos os genes humanos, tornando os miRNAs uma das maiores classes de reguladores gênicos^{27,28}. Os miRNAs inibem a expressão de genes-alvos após sua transcrição, ligando-se normalmente à região 3' não traduzida dos RNAs mensageiros (mRNA)-alvos. Apesar de, os miRNAs apresentarem sequências pequenas e agirem sem a necessidade de pareamento completo, um único miRNA pode regular mRNA-alvo de funções completamente diversas. Diferentes miRNAs podem cooperar no controle de um único mRNA, constituindo uma vasta e complexa rede regulatória da sinalização celular. Os miRNAs em mamíferos, foram associados à regulação da proliferação, apoptose, diferenciação e hematopoiese, entre outras funções^{29,30,31}. Contudo, poucos miRNAs foram associados ao metabolismo lipídico, entretanto, foi predito que muitos genes importantes desse metabolismo são alvos potenciais dos miRNAs³². Dentre esses miRNAs destacam-se o miR-370, que controla a -oxidação dos AG; o miR-146a e miR-29a, que modulam a resposta inflamatória induzida pela LDL oxidada; o miR-378, miR-335, miR-143 e miR-27, que participam da adipogênese e na diferenciação dos adipócitos^{33,34,35,36,37}. O miR-122 específico do fígado, participa como regulador chave no metabolismo de colesterol e de ácidos graxos no fígado de adultos, e recentemente tem sido proposto como um biomarcador circulante sensível e específico de lesão hepática³⁸. Não obstante, o MiR-34a têm sido correlacionado com a gravidade da DHGNA, estudos recentes têm demonstrado uma expressão aumentada desse MiRNA no fígado e soro de humanos com DHGNA, confirmando a sua utilidade como um novo biomarcador e não invasivo. Pesquisas têm sugerido que o MiR-34a atua na progressão da DHGNA, pois está envolvido no processo de apoptose, por meio da Sirtuina 1 (SIRT1) uma histona desacetilases dependente de NAD que está envolvida com a regulação da ativação da transcrição e apoptose relacionada ao gene p53^{39,40}. Outros dois novos miRNAs foram recentemente descritos por Dávalos et al. o miR-33a, cujos genes-alvo participam

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

no transporte intracelular de colesterol, e o miR-33b que está envolvido no metabolismo do colesterol e de lipídios e cuja inibição pode representar nova ferramenta terapêutica na síndrome metabólica e nas doenças associadas a ela⁴¹. Adicionalmente, estudos recentes sugerem que os miRNAs participam na comunicação entre as células, pois podem estar presentes na circulação e em outros fluidos e ser transportados às células-alvo por meio da HDL, associado à proteína Argonaute ou exossoma. Os padrões de expressão de miRNAs plasmáticos podem ser característicos tanto de processos fisiológicos como patológicos^{42,43,44,45}.

1.3 Ácidos graxos poli-insaturados e seus efeitos moduladores Os ácidos graxos poli-insaturados C18:2 n-6 - ácido linoleico- AL e o C18:3 n-3 - ácido alfa linolênico- AAL são considerados ácidos graxos essenciais, pois não são sintetizados pelo organismo necessitando consumo pela alimentação para suprir sua demanda. As principais fontes alimentares dos AGPI n-6 e n-3 são os óleos vegetais, como óleo de soja, castanhas, sementes, peixes (atum, cavala, arenque, salmão, truta, sardinha, pescada) e óleo de peixe, respectivamente⁴⁶. Os ácidos linoléico e linolênico podem ser dessaturados e alongados na maioria dos tecidos do organismo, formando ácidos graxos mais insaturados e de cadeia mais longa, que são conhecidos como ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (AGPI-CL)⁴⁷. O mais importante AGPI-CL, derivado do ácido linoléico é o ácido araquidônico (AA; 20:4 -6) e os derivados do ácido linolênico são os ácidos eicosapentaenóico (EPA; 20:5-3) e docosahexanóico (DHA; 22:6 -3)⁴⁸. Os AGPI-CL, produtos da bioconversão endógena dos ácidos graxos essenciais linoléico e alfa-linolênico (AA e EPA e DHA, respectivamente) constituem importantes componentes estruturais dos fosfolipídios das membranas celulares e são substratos para a formação de uma série de derivados lipídicos chamados eicosanóides (derivados de 20 átomos de carbono, no caso do AA e EPA) e docosanóides (derivados de 22 átomos de carbono, no caso do DHA). Entre estes compostos incluem-se as prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e lipoxinas^{49,50} que são mediadores bioquímicos determinantes da propriedade biológica das membranas e responsáveis por vários estímulos celulares envolvidos na inflamação, infecção,

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

doença tecidual, modulação do sistema imune, controle do fluxo sanguíneo a órgãos particulares, controle de transporte de íons através das membranas e modulação da transmissão sináptica⁵¹. O AA é liberado dos fosfolipídios das biomembranas pela ativação da enzima fosfolipase A2 durante as primeiras etapas do processo inflamatório. Posteriormente, um grupo de enzimas conhecidas como lipoxigenases e cicloxigenases metabolizam oAA gerando eicosanóides bioativos. O AA apresenta duas vias metabólicas distintas, a primeira via envolve as cicloxigenases 1 (COX-1) e a 2 (COX-2), que convertem AA em tromboxano A2 (TXA2) e em várias prostaglandinas⁴⁷. Entre as prostaglandinas derivadas do AA, a prostaglandina E2 (PGE2), é um potente mediador da inflamação e do aumento da permeabilidade vascular⁴⁶. A segunda via do AA envolve a enzima 5-lipoxigenase e a formação de distintos leucotrienos, entre os que se destacam o leucotrieno B4 (LTB4), o leucotrieno C4 e o leucotrieno D4, que constituem potentes agentes pró-inflamatórios que aumentam a permeabilidade vascular, a atividade das células imunes e estimulam a liberação de citocinas inflamatórias⁵³. Quanto ao DHA, após metabolização pela COX-2 ou pela 5-LOX dá origem a eicosanóides como resolvinas da série D, neuroprotectinas D1, que apresentam ação potencialmente anti-inflamatória E em contrapartida o AA é degradado pelas enzimas COX-1, COX-2 e 5-LOX, dando origem a PGE2, LTB4 e TxB2, os quais são importantes eicosanóides pró-inflamatórios^{54,55}. Assim, os produtos do metabolismo do AA (PGE2, TXA2 e LTB4) apresentam propriedades pró-inflamatórias, enquanto que os produtos da conversão do EPA (TXA3, prostaglandinas I3 e E3 e LTB5) são significativamente menos potentes estimuladores da inflamação, da vasoconstrição e da agregação plaquetária e, inclusive, podem antagonizar os efeitos tipicamente pró-inflamatórios dos eicosanóides derivados do AA⁵⁶. Tem sido demonstrado que, os AGPI n-3 são importantes reguladores de fatores de transcrição e receptores nucleares que controlam a homeostase de lipídios. Esses AG inibem a ativação da proteína 1c ligadora do elemento regulatório de esterol (SREBP-1c), alterando a transcrição de vários genes envolvidos na síntese de TG e AG, ocasionando redução na

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

concentração de TG plasmático. Adicionalmente, promovem -oxidação de AG via ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissomaalfa (PPAR-)⁵⁷. Estudos adicionais mostraram que essas substâncias podem reduzir a probabilidade de complicações hepáticas, como esteatose hepática e insulino-resistência, em indivíduos obesos⁵⁸. Evidências recentes demonstram que, os AGPI n-3 são capazes de modular a expressão de miRNAs específicos. Parra et al. (2010) observaram uma modificação na expressão de miRNAs relacionados à adipogênese (miR-143), ao metabolismo lipídico (miR-103 e -107) e à obesidade (miR-221 e -222) em ratos após intervenção dietética com ácido linoleico conjugado⁵⁹. Adicionalmente, foi demonstrado que os AGPI n-3 alteram a expressão de miRNAs envolvidos no câncer de cólon. Recentemente, BaselgaEscudero et al. (2015) observaram modulação nos miR-33a e -122 no fígado de ratos pela suplementação com AGPI n-3, assim como a supressão do gene SREBP-2 hospedeiro do miR-33a⁶⁰. Contudo, ainda são escassos estudos acerca da relação entre a ingestão de AGPI n-3 e a modulação da expressão de miRNAs circulantes no plasma que regulam o metabolismo lipídico em humanos, entretanto, estudos em modelo animal têm evidenciado o papel dos AG como potenciais reguladores da expressão de miRNAs, instituindo um possível mecanismo de modulação do metabolismo lipídico^{60,61}. Estudos recentes apontam para o papel dos miRNAs na regulação do metabolismo do colesterol e dos AG e, há evidências da ação de certos AG dietéticos na modulação de miRNAs específicos^{59,60}. Apesar da escassez de estudos acerca da relação entre a ingestão de AGPI n-3 e a modulação da expressão de miRNAs no metabolismo lipídico em humanos, estudos em modelo animal tem demonstrado que os AGPI n-3 são potenciais reguladores da expressão de miRNAs, constituindo possível mecanismo de modulação do metabolismo lipídico. 1.4

Componentes químicos e bioativos do cardo mariano e seus efeitos moduladores As plantas medicinais são bastante utilizadas com fins terapêuticos e curativos há milhares de anos. Em países com rica biodiversidade como é o caso do Brasil, é elevado o consumo de plantas medicinais para fins terapêuticos^{62,63}. Portanto a utilização de plantas medicinais deve ser

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

considerada uma proposta promissora para o desenvolvimento de novos fármacos. Porém, apesar de vários relatos populares quanto às propriedades terapêuticas das plantas medicinais, a maioria das espécies descritas na literatura precisa ser ainda mais explorada quanto à caracterização dos seus constituintes químicos, quanto as suas propriedades biológicas e farmacológicas e desenvolvimento de formulações para produção de fitoterápicos, a fim de garantir uma segurança e eficácia terapêutica à prática da medicina tradicional^{62,64,65}. Vários estudos têm demonstrado que o consumo adequado de compostos bioativos como os polifenólicos e os flavonoides presentes em algumas plantas são benéficos no combate a várias doenças. Seus efeitos no tratamento das doenças cardiovasculares são os mais estudados e promovem efeitos positivos como manutenção adequada da função endotelial e do músculo liso vascular, diminuição da agregação plaquetária, inibição da oxidação do LDL, redução da pressão arterial, combatendo também a aterosclerose, hipertensão arterial e a isquemia cardíaca^{66,67,68}. O Cardo mariano (*Silybum marianum* L.) é uma planta pertencente à família das Asteráceas (Composta), originária da região mediterrânea, mas que também está presente em solos secos na Europa central, Austrália e na América do Sul. A parte utilizada são os frutos (aquênios) maduros e desprovidos da coroa de plúmulas^{69,70}. O constituinte ativo de *S. marianum* é a silimarina, composta por uma mistura de flavolignanas – silibina A e B, isosilibina A e B, silidianina e silicristina – e flavonoides – taxifolina e quercetina – encontrada nos frutos, sementes e folhas deste vegetal. Das três flavolignanas supracitadas, a silibina tem sido o composto que apresenta maior atividade biológica. Extratos padronizados de *S. marianum* contêm cerca de 70-80% de silimarina (50% são silibinas), e 20-30% são compostos polifenólicos oxidados e poliméricos indefinidos^{71,72,73}. A silimarina (padronizada com silibina) está entre os fitoterápicos mais utilizados no tratamento contra distúrbios hepáticos, dentre eles, hepatite crônica e viral, cirrose e doenças hepáticas alcoólicas. Os principais mecanismos de ação da silimarina estão relacionados com a proteção dos hepatócitos, impedindo que hepatotoxinas se liguem aos sítios receptores de membranas

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

destas células, além de atuar na redução dos níveis de glutathione oxidada e influenciar no aumento dos níveis de glutathione no fígado e intestino, inibir a peroxidação lipídica, diminuir o estresse oxidativo e regenerar hepatócitos, através da síntese de proteínas estimulada pela RNA polimerase ribossomal^{71,74,75,76,77,78,79}. Recentemente, um estudo realizado por Ebrahimpour et al. (2015) demonstrou após suplementação com silimarina em pacientes com diabetes tipo 2 aumento significativo da superóxido dismutase (SOD), atividade da glutathione peroxidase (GPx) e capacidade antioxidante total (TAC), além da redução significativa dos níveis de proteína C-reativa e da concentração do malondialdeído (MDA)⁸⁰. Estudos em animais demonstram que as ações hepatoprotetoras da silibina está relacionada à redução da peroxidação lipídica das membranas celulares, menor liberação de radicais livres e restauração na concentração de glutathione peroxidase⁸¹. Em linha com esses achados, em estudo realizado em ratos com DHGNA recebendo silibina em doses similares a recebidas por humanos, observou-se a estabilização da fluidez da membrana mitocondrial, decréscimo do marcador de peroxidação lipídica denominado malondialdeído (MDA) hepático e aumento das enzimas antioxidantes superóxido dismutase e glutathione⁸². Em estudo clínico randomizado e controlado, Loguercio et al. (2012) trataram durante 12 meses 179 pacientes com DHGNA com um complexo fitossoma de silibina, composta de silibina, fosfatidilcolina e vitamina E. Os pacientes que receberam o fitossoma apresentaram significativa redução na resistência à insulina, concentração sérica de enzimas marcadoras de lesão hepática, e histologia hepática, além disso, o índice de massa corporal (IMC) apresentou redução em 15% dos pacientes suplementados com o fitossoma⁸³. Com relação à resistência à insulina, estudos prévios observaram que o tratamento de pacientes com silimarina resultou em significativa redução da RI, com redução da superprodução endógena de insulina e na necessidade de administração de insulina exógena, além da melhora na hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia de jejum, insulina total e perfil lipêmico, demonstrando o papel da silimarina em melhorar o perfil glicêmico⁸⁴. A silimarina demonstrou ser adjunta ao tratamento nutricional e mudança de estilo de vida (MEV) em pacientes com esteatose hepática. Sorrentino et

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

al. (2015) realizaram estudo clínico e controlado objetivando verificar o papel terapêutico de uma formulação contendo silimarina e vitamina E conjugado a dieta para perda de peso e exercício físico. Os pacientes do grupo intervenção apresentaram melhora do perfil antropométrico, do acúmulo de gordura no fígado e acúmulo de gordura no fígado. Os autores concluíram que a silimarina pode potencializar o efeito benéfico da dieta e exercício físico, aumentando a motivação para MEV85. Recentemente, têm sido demonstrados que os polifenóis podem modular a expressão de alguns miRNAs. Contudo, ainda são escassos estudos acerca dos efeitos do Cardo mariano (*Silybum marianum* L.) na modulação dos miRNAs

Hipótese:

A suplementação com o óleo de peixe rico em ácidos graxos poli-insaturados e o cardo Mariano promove modulação de microRNAs relacionados a DHGNA

Metodologia Proposta:

Tratar-se-á de um estudo clínico randomizado duplo cego controlado por placebo que será realizado no ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-HUCFF. Serão selecionados aleatoriamente 120 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de DHGNA confirmado pela ultrassonografia abdominal e biópsia hepática realizada como parte de rotina do serviço de hepatologia nos 24 meses antecedentes a pesquisa. Os indivíduos serão convidados a participar do estudo durante o atendimento nos ambulatórios de fígado do HUCFF. O protocolo do estudo será realizado em cinco ondas de segmento: Primeira onda: Serão coletadas amostras de sangue e fezes destinadas às avaliações de miRNAs, mRNA e determinação de AG, avaliações bioquímicas além de avaliação antropométrica e do nível de atividade física. Após as avaliações os pacientes receberão as cápsulas durante o período de 12 meses. Segunda onda: Serão realizadas avaliação antropométrica e coleta de sangue para determinação de miRNAs, mRNA, AG plasmáticos e análises bioquímicas. Terceira onda: Serão realizadas avaliação antropométrica e coleta de sangue para as avaliações de miRNAs, mRNA, determinação de AG plasmáticos e análises

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

bioquímicas. Quarta onda: Serão realizada avaliação antropométrica e coleta de sangue para determinação de miRNAs, mRNA, AG e análises bioquímicas. Quinta onda: Todas as avaliações realizadas na primeira onda serão repetidas após o período de suplementação.

Critério de Inclusão:

Ter 19 anos de idade ou mais e ter diagnóstico de DHGNA por ultrassonografia abdominal, e biópsia hepática nos últimos 24 meses que antecederem a intervenção.

Critério de Exclusão:

Hepatites virais;
Febre ou focos infecciosos;
Câncer com ou sem quimioterapia e radioterapia;
Doenças inflamatórias do trato gastrointestinal;
Transplante, trauma, cirurgia ou internação hospitalar nos últimos 30 dias;
Uso de esteroides ou anti-inflamatórios não esteroides ou agentes imunomoduladores ou antibióticos;
Uso de suplemento de ácido graxo n-3 nos últimos 3 meses antes do estudo;
Gravidez e lactação;
Ingestão de álcool superior a 20g/dia para mulheres e 30g/dia para os homens.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar, em pacientes com DHGNA, os efeitos decorrentes da suplementação com óleo de peixe rico em AGPI n-3 e o Cardo mariano (Silybum marianum L.) sobre a expressão dos miR-21, miR-27a -27b, miR-29, miR-30, miR-33a -33b, miR-34a, miR-122, miR-192 e miR-200b no sangue.

Objetivo Secundário:

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

Avaliar, em pacientes com DHGNA, os efeitos decorrentes da suplementação com óleo de peixe rico em AGPI n-3 e o Cardo mariano (*Silybum marianum* L.) sobre a lesão e função hepática; parâmetros bioquímicos associados ao metabolismo lipídico e glicídico e marcadores inflamatórios plasmáticos como: interleucina 6, fator de necrose tumoral- (TNF-); Avaliar, em pacientes com DHGNA, os efeitos decorrentes da suplementação com óleo de peixe rico em AGPI n-3 e o Cardo mariano (*Silybum marianum* L.) sobre a composição da microbiota intestinal; Avaliar, em pacientes com DHGNA, os efeitos decorrentes da suplementação com óleo de peixe rico em AGPI n-3 e o Cardo mariano (*Silybum marianum* L.) sobre o perfil de ácidos graxos plasmáticos; Avaliar, em pacientes com DHGNA, os efeitos decorrentes da suplementação com óleo de peixe rico em AGPI n-3 e o Cardo mariano (*Silybum marianum* L.) sobre a expressão de diferentes genes envolvidos no metabolismo lipídico e na DHGNA em células mononucleares do sangue periférico (PBMC).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora:

Riscos:

A cápsula de óleo de peixe é um suplemento alimentar, o Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.) um fitoterápico, os dois são regulamentados, vendidos em farmácias e drogarias e não apresentam efeitos colaterais. Para ambos (óleo de peixe e o Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.)), a dose utilizada nesta pesquisa já foi testada e aprovada em outros estudos e será fornecida para nossa pesquisa direto do fabricante farmacêutico, colaborador da pesquisa, sem custo nenhum para o paciente. A avaliação antropométrica, do consumo alimentar não oferece riscos. Os pacientes serão submetidos à coleta de sangue para realização de exames laboratoriais incluídos na metodologia do estudo, com riscos de dor e hematoma no local da coleta. A elastografia hepática transitória (FibroScan) é indolor, de rápida execução e não oferece exposição à radiação.

Benefícios:

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

Os benefícios inerentes ao projeto são: a geração de novos conhecimentos acerca de suplementação de óleo de peixe, rico em AGPI n-3 e do Cardo mariano (*Silybum marianum* L.), sendo promissores no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica. Modulação de miRNAs envolvidos no metabolismo lipídico, inflamação e fibrose hepática, aumento da incorporação de AGPI n-3 em ácidos graxos de lipídios totais plasmáticos, redução da concentração sérica de lipídios e triglicerídeos, melhora do controle glicêmico, melhora dos marcadores de perfil inflamatório, estresse oxidativo e progressão da DHGNA. Contribuir para melhoria da qualidade da assistência ao paciente com DHGNA; Pioneirismo no estudo da modulação de miRNAs relacionados a DHGNA, previamente e posteriormente a suplementação com AGPI n-3 e Cardo mariano (*Silybum marianum* L.). Gerar informações científicas relevantes acerca de novos protocolos terapêuticos na DHGNA. Gerar e divulgar os resultados por meio de produção de artigos científicos e publicação em congressos no âmbito nacional e internacional bem como gerar relatórios às devidas instituições

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma resposta ao parecer CEP no 2.075.775, datado em 27 de maio de 2017.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Corrigir, no TCLE, o endereço do CEP. Atualmente está no sétimo andar, ala E.

Obs: essa recomendação será checada quando da análise do primeiro relatório semestral.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Resposta ao parecer CEP no 2.075.775, datado em 27 de maio de 2017.

1. Quanto às informações contidas no arquivo intitulado

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_912482.pdf", postado em 11/05/2017:

1.1 Na pág 5 de 9, lê-se: "A cápsula de óleo de peixe é um suplemento alimentar, o Cardo Mariano

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

(Silybum marianum L.) um fitoterápico ambos regulamentado, vendido em farmácias e drogarias e não apresenta efeitos colaterais. A dose utilizada nesta pesquisa já foi testada e aprovada em outros estudos e será fornecida para nossa pesquisa direto do fabricante farmacêutico, colaborador da pesquisa, sem custo nenhum para o paciente”. Como o texto está no singular, não está claro se as informações se referem aos dois produtos ou se somente a um deles e qual deles. Solicitam-se esclarecimento e adequação

Resposta: a cápsula de óleo de peixe é um suplemento alimentar, o Cardo Mariano (Silybum marianum L.) um fitoterápico os dois são regulamentados, vendidos em farmácias e drogarias e não apresentam efeitos colaterais. Para ambos (óleo de peixe e o Cardo Mariano (Silybum marianum L.)), a dose utilizada nesta pesquisa já foi testada e aprovada em outros estudos e será fornecida para nossa pesquisa direto do fabricante farmacêutico, colaborador da pesquisa, sem custo nenhum para o paciente. A avaliação antropométrica, do consumo alimentar não oferece riscos. Os pacientes serão submetidos à coleta de sangue para realização de exames laboratoriais incluídos na metodologia do estudo, com riscos de dor e hematoma no local da coleta. A elastografia hepática transitória (FibroScan) é indolor, de rápida execução e não oferece exposição à radiação.

Análise: pendência atendida.

1.2 Na pág.6 de 9, se lê: “Não”. Quanto ao armazenamento de material biológico, observa-se que: tanto o biorrepositório quanto o biobanco representam coleção organizada de material biológico humano coletado com finalidade de pesquisa científica, conforme definido pela Resolução CNS Nº 441 de 2011 (Art. 1º) e Portaria MS Nº 2.201 de 2011 (Art. 3º). O tempo de armazenamento do material não define a constituição de um biorrepositório, podendo variar desde alguns minutos até muitos anos. O que, de fato, define a constituição de um banco de material biológico é a intenção de coleta para pesquisa científica. Assim, considera-se que todos os materiais biológicos coletados ao longo de uma pesquisa constituem um biorrepositório. Frequentemente, os protocolos de pesquisa clínica constituem biorrepositórios, já que são coletadas amostras biológicas especificamente para o estudo em questão. Até mesmo as amostras destinadas a exames considerados rotineiros em um ensaio clínico (como por exemplo, hemograma e função renal) devem ser consideradas como constituintes de um biorrepositório, de curta duração, já que foram coletadas especificamente em um cenário envolvendo pesquisa. Mesmo que o material biológico coletado para uma pesquisa seja descartado após o seu processamento, a Conep entende que o material biológico ficará armazenado antes de ser processado e, por isso, considera

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

que há

formação de biorrepositório (ainda que de caráter transitório e de curta duração). Esse período de armazenamento pré-processamento pode ser tão curto quanto poucos minutos ou tão longo como meses ou anos. O biorrepositório pode ser de dois tipos, a saber: (1) atrelado a um projeto de pesquisa específico: o material biológico é utilizado conforme previsto no protocolo de pesquisa, não havendo análises adicionais futuras diferentes das previstas no protocolo. Após o processamento e a aquisição dos resultados, o material biológico remanescente é geralmente descartado, mas o pesquisador pode optar por mantê-lo armazenado por mais algum tempo para repetição e confirmação dos testes previamente realizados, ou, ainda, transferi-lo para um biobanco (após autorização do Cep e adequação às normativas vigentes sobre a matéria). Assim, nesse tipo de biorrepositório, sua vigência é, no máximo, o prazo do projeto ao qual está atrelado; (2) Atrelado a um projeto de pesquisa, visando à possibilidade de utilização em investigações futuras: nesse tipo de biorrepositório, após o processamento e a aquisição dos resultados, o pesquisador mantém o material biológico remanescente armazenado, almejando utilizá-lo em estudos futuros. A intenção do pesquisador em manter as amostras armazenadas após o seu processamento, realizado conforme previsto na pesquisa na qual as amostras foram coletadas, não é a possibilidade de repetir os testes e confirmar os resultados obtidos (embora possa fazê-lo), mas executar análises distintas daquela do protocolo vigente em um ou mais estudos no futuro. O prazo de vigência desse tipo de biorrepositório pode ser autorizado por até 10 anos, sendo possíveis renovações autorizadas pelo Sistema Cep/Conep mediante apreciação de justificativa e relatório apresentados pelo pesquisador. Para cada nova pesquisa, há necessidade de aplicação de um novo TCLE (ou, quando devidamente justificado, a obtenção de aprovação da dispensa do Termo pelo Comitê) para a utilização do material biológico armazenado e que foi coletado previamente. Assim, é preciso que o pesquisador esclareça qual a situação em que se encontra o projeto em tela. Caso o referido projeto tratar de biorrepositório atrelado a um projeto específico, o protocolo deverá conter TCLE com consentimento de autorização para a coleta, o depósito, armazenamento e utilização do material biológico humano atrelado ao projeto de pesquisa específico (Resolução CNS 441/11, itens 2.II e 6; Portaria MS 2.201/11, Capítulo II, Artigos 5º e Capítulo III, Artigo 8). Conferir pendência 15 referente ao TCLE. Solicitam-se esclarecimento e adequação.

Resposta: Sim, haverá biorrepositório, o documento será anexado à plataforma.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

Análise: pendência atendida.

1.3 Segundo a Res. 466 de 2012, item III.3.b "As pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica, envolvendo seres humanos, além do preconizado no item III.2, deverão ainda: ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento". Diante do exposto, não é eticamente aceitável haver um braço com placebo. Solicita-se adequação.

Resposta: Segundo a EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease publicado em 2016 destaca “Os tratamentos EFETIVOS atuais para DHGNA são limitados”, enfatizando que as terapias convencionais são utilizadas para tratar as doenças muitas vezes associadas a DHGNA como diabetes, hipertrigliceridemia e obesidade. Desse modo, essa diretriz recomenda que a perda de peso é de fato efetiva no tratamento da DHGNA, contudo, não destaca uma terapia medicamentosa como adjuvante efetivo direto no tratamento da DHGNA e sim das doenças que estão relacionadas a ela. Logo, informamos a necessidade da utilização de um grupo placebo para avaliar a eficácia óleo de peixe rico em ácidos graxos poli-insaturado na modulação de miRNAs relacionados a DHGNA. Destacando que, em caso de efetividade TODOS os pacientes incluindo o grupo placebo receberá a terapia que for efetiva de acordo com a avaliação do médico da pesquisa ou mesmo do médico assistente do paciente (particular). O mesmo se aplica ao Cardo Mariano.

Análise: pendência atendida.

2. Quanto às informações contidas no arquivo intitulado "TCLE.doc", postado em 02/05/2017:

2.1. Há inúmeras palavras/ termos/expressões de difícil compreensão para o público leigo, tais como "gorduras poli-insaturadas"; "ômega 3 "; "suplemento"; "consumo alimentar"; "EPA"; "DHA"; "fitoterápico"; "venopunção"; "EHT". Como prevê o item IV.1.b da Resolução CNS nº 466 de 2012, no processo de consentimento livre e esclarecido o pesquisador deve prestar informações em linguagem clara e acessível, utilizando-se das estratégias mais apropriadas à cultura, faixa etária, condição socioeconômica e autonomia

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

dos convidados a participar da pesquisa. Nesse sentido, o TCLE deve conter linguagem acessível a todos os participantes. Solicita-se adequação.

Resposta: A cápsula de óleo de peixe é um suplemento alimentar, o Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.) é um fitoterápico os dois [o óleo de peixe e o Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.)] são regulamentados e vendidos em farmácias e drogarias e os dois [o óleo de peixe e o Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.)] não apresentam efeitos colaterais. A dose do óleo de peixe e do Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.) utilizadas nesta pesquisa já foram testadas e aprovadas em outros estudos e serão fornecidas para nossa pesquisa direto do fabricante farmacêutico, colaborador da pesquisa, sem custo nenhum para o participante da pesquisa. As medidas de peso, altura, medida da cintura, do pescoço e do quadril e a avaliação do dos alimentos

Análise: pendência atendida.

2.1 Na pág 2 de 3, lê-se: "2 de 3 Para o estudo você terá que disponibilizar 5 DIA (destaque nosso)". Solicita-se correção.

Resposta: Para o estudo você terá que disponibilizar 5 dias no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho;

Análise: pendência atendida.

2.2 Na pág 2 de 3, lê-se: "A cápsula de óleo de peixe é um suplemento alimentar, o Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.) um fitoterápico os dois são regulamentado e vendido em farmácias e drogarias e os dois não apresenta (SIC) efeitos colaterais. Tal trecho deve ser alterado para que se esclareça se ambos são regulamentados, vendidos em farmácias sem prescrição médica e normalmente não apresentam efeitos colaterais. Solicita-se adequação.

Resposta: A cápsula de óleo de peixe é um suplemento alimentar, o Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.) é um fitoterápico os dois [o óleo de peixe e o Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.)] são regulamentados e vendidos em farmácias e drogarias e os dois [o óleo de peixe e o Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.)] não apresentam efeitos colaterais. A dose do óleo de peixe e do Cardo Mariano (*Silybum marianum* L.) utilizadas nesta pesquisa já foram testadas e aprovadas em outros estudos e serão fornecidas para nossa pesquisa direto do fabricante farmacêutico, colaborador da pesquisa, sem custo nenhum para o participante da pesquisa. As medidas de peso, altura, medida da cintura, do pescoço e do quadril e a avaliação do dos alimentos que você consome não oferecem riscos. Os participantes da pesquisa serão submetidos à coleta de sangue para realizar exames laboratoriais incluídos no estudo, com riscos de dor e hematoma no local da

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Continuação do Parecer: 2.193.438

coleta. O FibroScan exame realizado para avaliar a quantidade de gordura no seu fígado é indolor, de rápida e não oferece exposição à radiação.

Análise: pendência atendida.

2.3 Na pág 2 de 3, lê-se: "PODERÁ (destaque nosso) ocorrer ressarcimento, ou seja, cobertura em compensação exclusiva de despesas decorrentes da participação do participante da pesquisa no projeto". O ressarcimento de quaisquer despesas deverá constar de maneira afirmativa. Solicita-se adequação.

Resposta: Ocorrer ressarcimento, ou seja, cobertura em compensação exclusiva de despesas decorrentes da participação do participante da pesquisa no projeto. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa;

Análise: pendência atendida.

2.4 Na pág 2 de 3, lê-se: 'Seu endereço é na Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255 – Cidade Universitária/Ilha do Fundão - Sala 01D-46/1º andar ". Atualmente, o CEP se situa no sétimo andar, ala E. Solicita-se adequação.

Resposta: Cidade Universitária/Ilha do Fundão - Sala 01D-46/1º andar - pelo telefone 3938-2480, de segunda a sexta-feira, das 8 às 16 horas, ou através do e-mail: cep@hucff.ufrj.br.

Análise: pendência parcialmente atendida. Ver Recomendações.

2.5 Não há menção ao armazenamento do material biológico. Quanto a esse aspecto, observar o disposto na pendência 1.2. Para maiores esclarecimentos, consultar a Resolução CNS 441/11. Solicita-se adequação.

Resposta: O seu sangue e suas fezes serão armazenados em freezer à -80°C somente durante o período da pesquisa para as avaliações discutidas com você e para repetir algum exame caso seja necessário, depois desse período tanto o sangue quanto as fezes serão descartadas, ou seja, vão para o lixo;

Análise: pendência atendida.

2.6 Na pág. 2 de 3, lê-se: "Além disso, caso seja necessário de acordo com os resultados e a pedido do seu médico particular ou do médico assistente do estudo você receberá o suplemento que apresentar benefício ao seu tratamento utilizado na pesquisa". A Resolução CNS N° 466 de 2012, item III.3.d, afirma que as pesquisas devem "assegurar a todos os participantes ao final do

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes”. Ainda complementa no subitem (d1) que “o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico-assistente do participante”. A ponderação de benefício do produto investigacional faz-se de duas maneiras distintas: coletiva ou individualmente. A análise de benefício individual é realizada quando o participante encerra a sua participação no estudo, e não quando a pesquisa é concluída. Caso o produto investigacional tenha se mostrado benéfico ao indivíduo, deve-se assegurar o fornecimento do produto pelo tempo que se fizer necessário (garantia de continuidade). A definição do benefício individual não é prerrogativa exclusiva do médico do estudo, podendo ser realizada também pelo médico pessoal (assistente) do participante. O benefício coletivo é aquele definido em análises interinas ou finais, quando é possível concluir se o produto investigacional mostrou-se benéfico, ou não, ao grupo experimental. Neste caso, o fornecimento do produto investigacional

deve estender-se também ao grupo-controle. Nesse sentido, o TCLE deve assegurar, de forma clara e afirmativa, que, ao final da participação no estudo, os indivíduos continuarão recebendo o produto investigacional gratuitamente pelo patrocinador em caso de benefício individual, sendo essa uma ponderação do médico do estudo ou, ainda, do médico pessoal. Além do mais, o TCLE deve assegurar que o patrocinador fornecerá, de forma gratuita, o produto a todos os participantes da pesquisa (grupo experimental e controle) caso se observe benefício coletivo, identificado em análise interina ou ao final do estudo. Solicita-se adequação.

Resposta: Você receberá os resultados dos exames que realizar durante o estudo e poderá tirar todas as dúvidas com os pesquisadores do estudo; Além disso, todos os participantes independente do grupo ao final do estudo, terão acesso gratuito e por tempo indeterminado por parte do patrocinador, aos melhores métodos terapêuticos que se demonstraram eficazes nesse estudo, caso seja necessário de acordo com os resultados e a pedido do médico do estudo ou do seu médico pessoal (assistente)

Análise: pendência atendida.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.193.438

Considerações Finais a critério do CEP:

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n. 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais que permitam ao Cep acompanhar o desenvolvimento dos projetos. Esses relatórios devem conter as informações detalhadas nos moldes do relatório final contido no Ofício Circular n. 062/2011: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/conep/relatorio_final_encerramento.pdf>, bem como deve haver menção ao período a que se referem.

2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas de forma clara e sucinta, identificando-se, por cor, negrito ou sublinhado, a parte do documento a ser modificada, isto é, além de apresentar o resumo das alterações, juntamente com a justificativa, é necessário destacá-las no decorrer do texto (item 2.2.H.1, da Norma Operacional CNS nº 001 de 2013).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_912482.pdf	28/06/2017 11:48:50		Aceito
Outros	Carta_resposta.doc	28/06/2017 11:48:14	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	28/06/2017 11:46:48	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio.pdf	28/06/2017 11:33:30	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores.pdf	11/05/2017 20:51:15	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Outros	Folha_de_Rosto.pdf	11/05/2017 20:48:49	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Outros	Apendice.doc	02/05/2017 15:53:49	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Outros	Plataforma_lattes.doc	02/05/2017 15:52:52	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 2.193.438

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_doutorado.doc	02/05/2017 15:51:37	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_pesquisadores.doc	02/05/2017 15:50:40	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao_Coparticipante.doc	02/05/2017 15:50:22	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_instituicao_coparticipante.pdf	02/05/2017 15:50:06	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Orçamento	Orcamento.doc	02/05/2017 15:47:28	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	02/05/2017 15:47:05	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	02/05/2017 15:46:34	Katia Cansanção Correa de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 31 de Julho de 2017

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-913

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480

Fax: (21)3938-2481

E-mail: cep@hucff.ufrj.br