



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA CEREBRAL. AVALIAÇÃO GENÉTICA E EPIGENÉTICA DO NIDUS E DO TECIDO CEREBRAL CIRCUNJACENTE

Pesquisador: FERES EDUARDO APARECIDO CHADDAD NETO

Área Temática: Genética Humana:

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

Versão: 2

CAAE: 39236020.0.0000.5505

Instituição Proponente: Escola Paulista de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.411.975

Apresentação do Projeto:

-Projeto CEP/UNIFESP n:1235/2020 (parecer final)

-Trata-se de Projeto em nome de Prof. Dr. FERES EDUARDO APARECIDO CHADDAD NETO (não envolve a obtenção de titulação acadêmica);

- Equipe: Marcos Devanir Silva da Costa; João Bosco Pesquero; Leonardo Favi Bocca; Daniela de Souza Coelho; Suely Maymone de Melo;

-Projeto vinculado ao Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Disciplina de Neurocirurgia, Campus São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

- Centro Coparticipante: Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/ Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo; responsável: Feres Eduardo Aparecido Chaddad Neto.

-As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa

(PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1640906.pdf, gerado em 8/10/2020)

APRESENTAÇÃO: A malformação arteriovenosa cerebral (MAV) é um complexo anormal entre veias e artérias, sem interposição de capilares. Os pacientes com esta doença apresentam dois tipos principais de manifestações clínicas: hemorragia com suas alterações agudas e o aumento de

Endereço: Rua Botucatu, 740

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.411.975

volume da lesão com alterações neurológicas crônicas. Pouco se compreende dos mecanismos de desenvolvimento e de progressão das MAV cerebrais, bem como o completo entendimento dos processos fisiopatológicos que levam à formação da MAV. Vários mecanismos moleculares tentam explicar a progressão formação e progressão das MAV e a sua origem das tem sido atribuída a um desbalanceamento entre os genes do sistema reninaangiopoietina, entre outros. Alguns estudos de sequenciamento permitiram identificação de marcadores possíveis para alvo de tratamento clínico e estudos em animais já mostraram eficácia na ativação de genes da via ALK1 como estratégia terapêutica de bloqueio de angiogênese em ratos. Desta forma objetivamos descrever dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes, bem como as alterações genéticas e epigenéticas das MAV cerebrais ressecadas dos pacientes tratados pelo grupo de neurocirurgia Vascular da Unifesp e Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Assim, acreditamos que o entendimento da formação desta doença pode abrir portas para alvos terapêuticos no futuro ou auxiliar nas tomadas de decisão clínica quanto ao comportamento específico da doença perante o perfil genético do portador.

-HIPÓTESE: O desenvolvimento de malformação arteriovenosa é decorrente de mutações ou alterações epigenéticas. Essas alterações fornecem os mecanismo fisiopatológicos para a etiologia da lesão e sua progressão.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes tratados pelo grupo de neurocirurgia vascular da instituição. Descrever as alterações genéticas e epigenéticas dos produtos da ressecção das malformações arteriovenosas dos pacientes desta coorte

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara:

Riscos:

Como qualquer pesquisa envolvendo coleta de dados, há risco de quebra de sigilo das informações. Como a coleta de material biológico será da peça retirada na cirurgia e de sangue venoso já coletado para outros exames, não há risco adicional pelo procedimento. Pode haver mínimo aumento de tempo de consulta e cansaço no acompanhamento pela maior quantidade de dados

Endereço: Rua Botucatu, 740

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.411.975

avaliados nas consultas de acompanhamento.

Benefícios:

Como os pacientes integrantes da pesquisa já serão tratados na instituição, não haverá benefício direto para o participante. Entretanto, ao se conhecer mais sobre os mecanismos moleculares da doença, novos ou melhores tratamentos podem advir dos dados obtidos pela pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TIPO DE ESTUDO: Trata-se de coorte prospectiva;

LOCAL: Ambulatório de Malformação Arteriovenosa, HSP/UNIFESP e Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

PARTICIPANTES: serão incluídos 40 pacientes tratados com ressecção de malformação arteriovenosa cerebral (operados na UNIFESP (n=20), e na Beneficência Portuguesa (n=20).

-Critérios de inclusão: Pacientes com mais de 18 anos, ambos os sexos, já diagnosticados com MAV cerebral com indicação clínica de ressecção

PROCEDIMENTOS:

Os pacientes serão acompanhados por 01 ano após ressecção e dados epidemiológicos, clínicos, cognitivos, histológicos e genéticos serão avaliados. Os pacientes serão tratados de acordo com o preconizado pela literatura atual, sem braço de intervenção experimental.

RECRUTAMENTO DOS PACIENTES PORTADORES DE MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA:

O recrutamento dos pacientes portadores de MAV e toda prática clínica serão realizados pela equipe da Disciplina de Neurocirurgia, do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da EPM, UNIFESP. Também serão incluídos pacientes operados para ressecção da lesão no centro coparticipante Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, com posterior acompanhamento ambulatorial naquele serviço.

PROCEDIMENTOS CLÍNICOS: A avaliação e exames pré-operatória serão os mesmos realizados de rotina para esta doença. Durante o procedimento cirúrgico, será retirado material para avaliação da expressão gênica e alterações epigenéticas de três regiões: nidus da MAV, artéria nutridora normal e cérebro circunjacente. O nidus também será encaminhado para a avaliação anatomopatológica de rotina para confirmação de diagnóstico. Será também realizada coleta de sangue venoso para comparação genômica com células do próprio paciente. O paciente será acompanhado após a cirurgia, seguindo a rotina do Serviço da UNIFESP, sem alterações, por um período de um ano pós-operatório. Pacientes tratados no serviço coparticipante seguirá mesmo acompanhamento.

Investigação do desempenho neurocognitivo do paciente será realizado antes e após três meses da

Endereço: Rua Botucatu, 740

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.411.975

cirurgia e consistirá na avaliação do comprometimento das funções neurocognitivas na região associada a MAV, relacionado ao roubo de fluxo ou hemorragias.

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA POR MÉTODO DE RNA-SEQ: será feita a extração dos RNAs mensageiros (mRNAs) provenientes das amostras coletadas no momento da cirurgia, e construção da biblioteca de cDNA (com os seguintes procedimentos: fragmentação do RNA utilizando RNase III, ligação de oligonucleotídeos adaptadores nas extremidades dos RNAs, reação de transcrição reversa e amplificação do produto da transcrição reversa por PCR). A avaliação epigenômica (metilação do DNA) será realizada por Infinium MethylationEPIC BeadChip Kit.

(mais informações, ver projeto detalhado).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro e cronograma apresentados. Projeto completo ().
- 2- TCLE a ser aplicado aos participantes ().
- 3- outros documentos importantes anexados na Plataforma Brasil:
 - a)- autorização do CoEPE n:478/2020 (oficio_CoEPE_HSP.pdf, postado em 8/10/2020)
 - b)- anuência do Chefe do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia UNIFESP (declaracao_anuencia_departamento_Unifesp.pdf, postado em 4/10/2020)
 - c)- declaração de custeio próprio (termo_responsabilidade_inicio_pesquisa_Unifesp.pdf, e declaracao_ausencia_de_onus_Unifesp.pdf, postado em 4/10/2020)
 - d)- declarações do centro coparticipante: anuência da diretoria da Beneficência Portuguesa de São Paulo, anuência em relação à coparticipação, garantia de sigilo, custeio próprio, cumprimento das resoluções pertinentes (Termo_de_Ciencia_e_Concordancia_com_Estudo_BP.pdf; Termo_Anuencia_para_Pesquisa_coparticipante_BP.pdf; declaracao_confidencialidade_do_participante_da_pesquisa_BP.pdf; declaracao_ausencia_de_onus_BP.pdf)
- 4- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1640906.pdf
- 5- TCLE_v2.doc
- 6- CARTARESPOSTA.doc
- 7- Projeto_de_Pesquisa_v2.doc

Recomendações:

Sem recomendações

Endereço: Rua Botucatu, 740

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.411.975

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao parecer nº 4388111 de 09 de Novembro de 2020. PROJETO APROVADO.

As respostas às pendências foram todas atendidas:

PENDÊNCIA 1. Em relação à coleta de material biológico, é necessário que conste na metodologia do projeto as seguintes informações (conforme Resolução CNS 441/ 12 de maio de 2011):

1.a)- qual a quantidade/volume de material coletado durante a cirurgia (sangue e nidus da MAV, artéria nutridora normal, cérebro circunjacente);

RESPOSTA: Será coletado do antebraço do paciente e após anestesia, 2,0 mL de sangue venoso que será armazenado em tubo de coleta apropriado com EDTA. Será feita ressecção completa da lesão arteriovenosa, com medidas variáveis a depender da apresentação da doença em cada paciente. Um fragmento da lesão (cerca de 5 X 5 X 5 mm) será separado do nidus e encaminhado para anatomia patológica habitual do hospital (Laboratório de Patologia Unifesp e Laboratório Bacchi - Patologia BP), afim de confirmar a doença, sendo o restante do nidus armazenado em frasco apropriado com solução de preservação. Ato contínuo, será feito coleta de fragmento de parênquima cerebral adjacente ao nidus (cerca de 3 X 3 X 3 mm), armazenado separadamente em frasco apropriado com solução de preservação e coleta de fragmento (cerca de 2-3 mm de comprimento) da artéria nutridora da MAV, em terceiro frasco. As amostras de nidus, parênquima cerebral e vaso nutridor, além do tubo contendo sangue, serão encaminhados para Centro de Pesquisa e Diagnóstico Molecular para Doenças Genéticas, afim de preparação para extração e análise de material genético.

Modificado formulário de Plataforma Brasil, Projeto detalhado (Projeto_de_Pesquisa_v2).

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 1.

1.b)- em que condições e de que forma o material biológico será transportado até o laboratório de análise;

RESPOSTA: Os frascos contendo as amostras (nidus, vasos e tecido cerebral adjacente) serão identificados com código único para cada participante, serão encaminhados ao Centro de Pesquisa

Endereço: Rua Botucatu, 740

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP



Continuação do Parecer: 4.411.975

e Diagnóstico Molecular para Doenças Genéticas - Depto. Biofísica da Unifesp (Prédio de Pesquisa II, Rua Pedro de Toledo, 669 - 9o andar fundos) em estopo de isopor. No laboratório, os materiais serão imediatamente congelados em congelador -80 °C para posterior tratamento e análise.

Modificado formulário de Plataforma Brasil, Projeto detalhado (Projeto_de_Pesquisa_v2).

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 1.

1.c)-em que local/laboratório serão realizadas as análises genéticas e anatomopatológica;

RESPOSTA: O processamento de anatomia patológica seguirá para avaliação de forma habitual, não sendo parte da pesquisa, e sim, constituinte do processo de tratamento clínico do paciente. Será encaminhado para Laboratório de Patologia Unifesp para os pacientes tratados no Hospital São Paulo e para Laboratório de Patologia Bacchi para os pacientes tratados na BP.

As análises genéticas serão realizadas no Centro de Pesquisa e Diagnóstico Molecular para Doenças Genéticas - Depto. Biofísica da Unifesp.

Modificado formulário de Plataforma Brasil, Projeto detalhado (Projeto_de_Pesquisa_v2).

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 1.

1.d)-o que será feito com o material após as análises (será descartado, guardado até o final da pesquisa, ou guardado mesmo após finalizada a pesquisa?). Se for armazenado após a finalização da pesquisa, informar em que local será armazenado e por qual motivo (repetição das análises para comprovar resultado, e/ou para possíveis novas análises). Se o material for descartado, deve ser informado de que forma isto será feito. Todas essas informações devem estar na metodologia do projeto.

ATENÇÃO: caso o material seja armazenado, após a aprovação do projeto, será necessário fazer o cadastro do biorrepositório no site do CEP Unifesp (<https://cep.unifesp.br/>) e anexar na Plataforma Brasil o "Registro de Biorrepositório" como notificação. Ressaltamos que todas as informações prestadas neste cadastro são de responsabilidade dos pesquisadores.

Endereço: Rua Botucatu, 740

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.br



Continuação do Parecer: 4.411.975

RESPOSTA: Pela relativa dificuldade de obtenção de amostras semelhantes, os materiais serão mantidos armazenados após o término da pesquisa em frascos separados, identificados por código, em congelador - 80 °C, no Centro de Pesquisa e Diagnóstico Molecular para Doenças Genéticas. No caso futuro de novas pesquisas que possam ser realizadas com este material, os participantes serão convocados afim de obter novo termo de consentimento.

Modificado formulário de Plataforma Brasil, Projeto detalhado (Projeto_de_Pesquisa_v2).

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 2.

Solicita-se que todos os pesquisadores e profissionais (assistentes/equipe) envolvidos no estudo (como os citados nos campos "Assistente" ou "Equipe de Pesquisa", no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil), sejam incluídos na folha frontal (capa) do projeto detalhado.

RESPOSTA: Conforme solicitado, os pesquisadores participantes foram adicionados à capa do projeto detalhado.

Modificado Projeto detalhado (Projeto_de_Pesquisa_v2).

PENDÊNCIA ATENDIDA

PENDÊNCIA 3.

Na página 4 das informações na plataforma Brasil, item Data do Primeiro Recrutamento: consta a data de 02/11/2020. Lembramos que nenhum estudo pode ser iniciado antes da aprovação pelo CEP/UNIFESP. Será necessário esclarecer e adequar.

RESPOSTA: Conforme solicitado, ajustamos a data de início da pesquisa para 01/01/2021 afim de proporcionar tempo suficiente para avaliação do projeto por este CEP. Cronograma no projeto detalhado também ajustado.

Modificado formulário de Plataforma Brasil, Projeto detalhado (Projeto_de_Pesquisa_v2).

PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Botucatu, 740

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 4.411.975

PENDÊNCIA 4.

4.a)- devem ser fornecidas mais informações sobre a coleta de material biológico: informar em que local (laboratório) as análises serão realizadas e que tipo de análise será realizada. E, informar o que será feito com o material biológico, após sua utilização (será descartado? armazenado?). Se o material for armazenado, isto deverá ser citado no TCLE, com a informação sobre o local de armazenamento e deve ser informado que caso seja utilizado posteriormente, no mesmo estudo mas com outros objetivos de análise ou em outro estudo, para fins não relacionados aos objetivos deste projeto, o participante será informado para solicitação de nova permissão (reconsentimento).

RESPOSTA: O TCLE foi atualizado afim de permitir melhor clareza quanto ao local e forma de análise do material coletado. TCLE atualizado foi adicionado à Plataforma Brasil.

Modificado TCLE (TCLE_v2).

PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

1 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação toda proposta de modificação ao projeto original, incluindo necessárias mudanças no cronograma da pesquisa, deverá ser encaminhada por meio de emenda pela Plataforma Brasil.

2 - O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo, por meio de notificação pela Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1640906.pdf	10/11/2020 23:00:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v2.doc	10/11/2020 23:00:09	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.doc	10/11/2020 22:56:44	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 740

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.br

Continuação do Parecer: 4.411.975

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_v2.doc	10/11/2020 22:44:15	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Outros	oficio_CoEPE_HSP.pdf	08/10/2020 15:14:59	FERES EDUARDO APARECIDO CHADDAD NETO	Aceito
Outros	cadastro_cep_unifesp.pdf	06/10/2020 19:06:39	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	06/10/2020 19:04:23	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Outros	declaracao_anuencia_departamento_Unifesp.pdf	04/10/2020 18:03:44	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Declaração de concordância	Termo_Anuencia_para_Pesquisa_coparticipante_BP.pdf	04/10/2020 18:02:25	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Outros	declaracao_ausencia_de_onus_Unifesp.pdf	04/10/2020 18:00:30	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_responsabilidade_inicio_pesquisa_Unifesp.pdf	04/10/2020 17:59:51	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Outros	declaracao_confidencialidade_do_participante_da_pesquisa_BP.pdf	03/10/2020 23:21:32	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Outros	declaracao_ausencia_de_onus_BP.pdf	03/10/2020 23:21:10	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Outros	termo_de_compromisso_do_pesquisador_BP.pdf	03/10/2020 23:16:13	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Outros	declaracao_curriculo_lattes_BP.pdf	03/10/2020 23:15:46	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito
Outros	Termo_de_Ciencia_e_Concordancia_com_Estudo_BP.pdf	03/10/2020 12:03:06	LEONARDO FAVI BOCCA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Novembro de 2020

Assinado por:
Paula Midori Castelo Ferrua
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Botucatu, 740

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.br