



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Melatonina e metabolismo energético no Transtorno do Espectro Autista.

Pesquisador: Eliete Chiconelli Faria Buratto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59504916.9.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.820.160

Apresentação do Projeto:

Nº CEP: 1226/2016 (parecer final)

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio neurobiológico do desenvolvimento, com taxa de prevalência de 1 caso para cada 68 crianças. O indivíduo apresenta comprometimento da interação social, da comunicação social recíproca e, além disso, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades.

Os sintomas podem ser percebidos já no início do desenvolvimento e os prejuízos são significativos no funcionamento social em áreas importantes da vida no presente. Existe um amplo espectro de manifestações clínicas, variando entre casos leves e graves. A maioria apresenta uma ou mais comorbidades, entre os mais comuns estão os distúrbios do sono e metabólicos. Condições crônicas como obesidade e sobrepeso, resistência à insulina e diabetes, hipertensão e dislipidemia são mais frequentes em pacientes com TEA quando comparados aos indivíduos com o desenvolvimento normal, contribuindo para piora da qualidade de vida e maior taxa de mortalidade nessa população. Problemas do sono relacionam-se com exacerbação de comportamentos próprios do autismo, maior irritabilidade, piora da atenção e obesidade. Alterações no ritmo circadiano dos pacientes com TEA, revelados pelos recorrentes despertares, dificuldade de iniciar o sono e a menor duração do tempo total de sono, motivaram

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.820.160

os estudos que avaliaram a melatonina no TEA. A melatonina é um hormônio endógeno cuja produção ocorre predominantemente na glândula pineal, estimulada à noite pelo escuro e inibida pela luminosidade. A metabolização ocorre, sobretudo, no fígado, e então, é excretada na urina na forma de 6-sulfatoximetatonina (6-SM). O papel principal da melatonina no ser humano é a regulação dos ritmos circadianos, sobretudo o ciclo sono e vigília. Outras importantes funções englobam propriedades anti-oxidante, anti-inflamatória, plasticidade sináptica e no metabolismo energético. A melatonina é determinante na síntese, secreção e ação da insulina, além disso, fundamental para o equilíbrio adequado entre gasto energético e armazenamento.

Distúrbios do metabolismo energético parecem estar associados a alterações dos ritmos biológicos, privação de sono e

níveis diminuídos de melatonina. Baixos níveis de melatonina, assim como menor ritmicidade de sua secreção foram

evidenciados em crianças, adolescentes e pós-púberes com TEA. Estudos consideram que a melatonina possa vir a

ser um possível biomarcador no TEA, além disso, as pesquisas buscam determinar a relação da melatonina com outros

parâmetros do TEA. O uso terapêutico da melatonina no TEA pode melhorar o padrão de sono e comunicação, além

disso, diminuir sintomas de ansiedade e comportamentos agressivos. O uso em pacientes com esquizofrenia e

transtorno bipolar foi eficaz na prevenção dos efeitos metabólicos adversos ao uso do antipsicótico atípico. Os efeitos

adversos ao tratamento com melatonina descritos na literatura, quando presentes, são mínimos. A possível correlação

das alterações dos níveis de melatonina e distúrbios metabólicos, assim como o uso terapêutico no tratamento de

distúrbios metabólicos, não foi estudada até o momento em pacientes com TEA. Ao longo do estudo serão realizadas

escalas e questionários, exames séricos do perfil metabólico, mensuração do principal metabólico da melatonina na

urina (6-SM) e actigrafia para obter dados do padrão de atividade e repouso, temperatura e exposição à luminosidade.

Propomos a caracterizar o perfil rítmico e metabólico dos pacientes com TEA, além disso,

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.820.160

correlacionar a síntese de melatonina com o perfil rítmico e metabólico desses pacientes. Em seguida, objetivamos avaliar a resposta terapêutica ao uso da melatonina relacionada aos perfis rítmico e metabólico dos pacientes. A partir dos resultados pretendemos auxiliar na melhor compreensão do perfil rítmico dos pacientes e contribuir para o entendimento dos mecanismos envolvidos nas alterações clínicas metabólicas nesses pacientes. Além disso, proporcionar dados científicos para uma possível proposta de tratamento dos distúrbios metabólicos, promovendo melhorias no cuidado da saúde, assim como na qualidade de vida e redução da taxa de mortalidade.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos primários Na primeira fase do estudo pretendemos caracterizar o perfil rítmico e metabólico dos pacientes com TEA, além disso, correlacionar a síntese de melatonina com o perfil rítmico e metabólico desses pacientes. Na segunda fase do trabalho objetivamos avaliar a resposta terapêutica ao uso da melatonina relacionada aos perfis rítmico e metabólico dos pacientes.

Objetivos secundários Avaliar a relação entre síntese de melatonina e as principais características clínicas, as habilidades adaptativas (grau de funcionamento), agressividade e problemas emocionais dos pacientes com TEA. Além disso, avaliar a resposta terapêutica ao uso da melatonina relacionada a estes parâmetros desses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador: Riscos: Poderá haver desconforto mínimo na coleta de exame de sangue. O exame será realizado por uma equipe de enfermagem experiente do Ambulatório a fim de se diminuir esse desconforto. Poderá haver incômodo mínimo com o uso do aparelho no punho esquerdo, no entanto, não há risco descrito. Inúmeros estudos descrevem a ausência de efeitos indesejáveis ou efeitos mínimos relacionados ao uso da melatonina. Efeitos indesejáveis leves que foram descritos incluem sonolência durante o dia, tontura, diminuição da fome, enjôo, dor de cabeça e diarreia. Nenhum estudo encontrou qualquer efeito indesejável grave.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.820.160

Benefícios: Não há benefício direto para o participante na primeira fase, o estudo pode trazer um maior entendimento sobre o ritmo de atividade e descanso e o metabolismo, além disso, entender a relação da melatonina com essas características. Na segunda fase, o participante poderá ou não ter benefício direto, conforme a sua resposta individual ao uso da melatonina, caso tenha sido incluído no grupo que receberá os comprimidos de melatonina. Em alguns trabalhos há descrição de melhora no sono e no comportamento desde as primeiras semanas do uso da melatonina em alguns pacientes. Os participantes que receberem placebo, espera-se que não haja benefício direto. O benefício que o estudo pode trazer na segunda fase é auxiliar na possível utilização da melatonina em pacientes com problemas no metabolismo e transtorno do espectro autista. Assim, a pesquisa poderá nos ajudar a achar informações que poderão ajudar os pacientes com transtorno do espectro autista no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com o objetivo acadêmico de Doutorado, vinculado ao Departamento de Fisiologia da Unifesp, Campus São Paulo, com orientação da profa Fernanda Gaspar do Amaral

A amostra incluirá 100 pacientes entre 10 e 16 anos com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA) em acompanhamento no Ambulatório PROTEA do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina entre 2016 e 2020. A amostra poderá ser ampliada conforme os resultados da primeira fase. Os responsáveis que aceitarem participar irão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O paciente receberá todas as informações e participará do processo, oralmente e por meio do Termo de Assentimento (TA), dentro dos limites de suas capacidades.

Primeira Fase - Os pacientes passarão em consulta médica para avaliação dos critérios de inclusão e exclusão e assinatura do TCLE e TA. Em seguida, passarão por uma avaliação clínica com anamnese e completo exame neurológico e clínico. Serão aplicadas as escalas: CARS, Vineland-II, CBCL, cronotipo e questionário do sono. Em um segundo momento, será realizada avaliação cognitiva e aplicação da ADI-R. Após a primeira avaliação, será agendado para a semana seguinte a entrega de amostra de urina 12 hs da noite anterior a essa consulta (20h - 8h) e será realizada a coleta de sangue periférico por uma equipe de enfermagem experiente do Ambulatório. Serão realizados os exames: colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, insulina e cortisol plasmáticos (jejum de 8hs). A amostra de urina será encaminhada para Unifesp para a realização da medida da 6-sulfatoximetatonina pela técnica de ELISA, conforme instrução do fabricante (IBL International, Hamburgo, Alemanha). Na primeira

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.820.160

consulta serão dadas as orientações

(explicadas e entregues por escrito) para a adequada coleta de urina. Após as coletas, será colocado no punho esquerdo do paciente o actímetro (ActTrust, Condor Instruments), que será usado por 23 dias seguidos. O responsável receberá o diário de atividades que deverá ser preenchido durante todo o uso do actímetro. A terceira consulta será realizada após os 23 dias seguidos de uso do actímetro, nesse dia será entregue nova amostra de urina 12hs coletada na noite anterior (20h-8h), além disso, devolverão o diário de atividades preenchido e o aparelho actímetro. Finalizando-se, assim, a primeira fase. Segunda Fase: Consiste em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Período de intervenção de 12 semanas. Os grupos serão divididos, pareados por idade, conforme os dados obtidos na avaliação clínica e laboratorial da primeira fase, em Grupo 1 presença de distúrbio metabólico e Grupo 2 ausência de distúrbio metabólico. Em seguida, de forma randômica e duplo-cega os pacientes do Grupo 1 serão divididos em subgrupos que receberá 3mg de melatonina e outro que receberá placebo. Da mesma forma, o grupo 2 será subdividido subgrupo que receberá 3mg de melatonina, e que receberá placebo. Na primeira consulta da segunda fase, o paciente irá passar por nova avaliação clínica, em seguida, receberão os comprimidos que deverão ser administrados pelo responsável por 12 semanas (um comprimido todas as noites às 20h). Para maior aderência serão realizados contatos telefônicos na segunda e quinta semana da intervenção. Uma consulta será realizada 23 dias antes do término do ensaio clínico. Nessa consulta será colocado o actímetro no punho esquerdo do paciente, que será usado até o final do ensaio, por 23 dias seguidos. O responsável preencherá o diário de atividades nesse período. Além disso, orientações gerais sobre o uso do aparelho, diário de atividades e nova coleta de urina 12 hs na última noite do experimento. Na última consulta será realizada nova avaliação

clínica completa, retirada do actímetro e recebimento do diário de atividades e da urina de 12 hs noturna (20h – 8h). Além disso, serão repetidos os mesmos exames séricos e questionários realizados no início da primeira fase.

Critério de Inclusão:

1. Pacientes com TEA diagnosticados pelos critérios diagnósticos definidos no DSM-V após avaliação com equipe multidisciplinar e pela ADI-R ou ADOS. 2. Sexo Masculino 3. Idade entre 10 e 16 anos. 4. Pacientes em uso de medicação da classe dos antipsicóticos há pelo menos 1 mês. 5. Pacientes com deficiência intelectual leve (QI global 69 – 50) ou moderada (QI global 49-35).

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.820.160

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados: Folha de Rosto FOLHA_DE_ROSTO.pdf; TCLE (TCLE.doc); TA (Termo_de_Assentimento.doc) Projeto Detalhado (Projeto_Autismo_e_Melatonina.doc); Cronograma Cronograma.doc; Orçamento Orcamento.doc;

Outros documentos: carta_de_anuencia.pdf; Declaração de Instituição e Infraestrutura infraestrutura.pdf Declaração de Manuseio Material Biológico /Biorepositório / Biobanco manuseio_material_biologico_unifesp_hc.pdf; Declaração de Pesquisadores declaracao_dos_pesquisadores.pdf; INSTRUMENTO_COLETA_DE_DADOS.doc; diario_de_atividades_autismo.doc; ESCALA_DE_SONOLENCIA_DE_EPWORTH.doc INDICE_DE_QUALIDADE_DE_SONO_DE_PITTSBURGH.doc; CARS_PROTEA.PDF Escala_Vineland.pdf; Overt_Aggression_Scale_PROTEA.pdf; Protocolo_cronobiologico_para_o_Projeto_Tematico.docx

Recomendações:

Nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de respostas de pendências ao parecer original consubstanciado CEP nº 1.794.447 DE 26/10/2016, quanto aos seguintes questionamentos abaixo:

1- Solicitamos que seja enviada a carta de aprovação do Comitê de Ética/UNIFESP, referente ao projeto Temático ao qual o presente projeto está atrelado.

Resposta do pesquisador:

O projeto temático “Melatonina e a regulação do metabolismo energético: Estudos Básicos, Clínicos e Epidemiológicos” possui o certificado da comissão de Ética no uso de animais do Instituto de ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, registrado sob o protocolo nº86/2016 (documento anexado). Esse projeto temático engloba cerca de 19 projetos, entre eles projetos básicos, clínicos e epidemiológicos. Outros projetos clínicos, de diferentes instituições, receberam o certificado do comitê de ética da instituição proponente autorizando o estudo. São exemplos de projetos clínicos do temático que já possuem autorização ética:

A. “Ação da melatonina nas células da granulosa em mulheres com infertilidade conjugal submetidas à fertilização in vitro” (documento anexado).

B. “Estudo da concentração de melatonina urinária e de polimorfismos em genes que codificam receptores de melatonina e enzimas da síntese hormonal e sua associação com a susceptibilidade a complicações crônicas em pacientes diabéticos tipo 1” (documento anexado).

Outros projetos clínicos, anteriores aos projetos do presente temático, já foram realizados por

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.820.160

pesquisadores do grupo. Seguem os certificados desses trabalhos clínicos realizados com a melatonina ("Estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e amitriptilina 25mg para avaliar a eficácia da melatonina no tratamento preventivo da enxaqueca" e "Caracterização fenotípica de ritmos circadianos em indivíduos com diferentes genótipos para polimorfismos nos genes relógio em diferentes regiões do Brasil: ênfase na investigação do gene Per3 e o efeito latitude.")

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

2- Favor informar qual a origem e como será conseguida a melatonina.

Resposta do pesquisador: A melatonina está sendo fornecida pela Aché Laboratórios Farmacêuticos S. A. (documentos anexados).

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Parecer acatado "ad ref" pelo coordenador

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_778010.pdf	05/11/2016 13:38:00		Aceito
Outros	Ache_1.pdf	05/11/2016 13:37:11	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	Ache.pdf	05/11/2016 13:36:50	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	certificado_etica_Caracterizacao_fenotipica_e_genetica_individuos_regioes_brasil_2013.pdf	05/11/2016 13:34:50	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	CEP_ABC_estudo_clinico_melatonina_e_enxaqueca_2008.pdf	05/11/2016 13:32:05	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	CEP_Einstein_estudo_melatonina_e_enxaqueca_2008.pdf	05/11/2016 13:31:22	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	CEP_Unifesp_estudo_enxaqueca_e_m	05/11/2016	Eliete Chiconelli	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.820.160

Outros	elatonina_2008.pdf	13:31:06	Faria Buratto	Aceito
Outros	certificado_etica_estudo_Melatonina_e_Polimorfismos_Genes_pacientes_diabetes_tipo_1.pdf	05/11/2016 13:30:17	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	CAPPesq_melatonina_e_infertilidade.pdf	05/11/2016 13:27:28	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	Certificado_de_etica_Tematico_2016.pdf	05/11/2016 13:26:00	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	carta_resposta_ao_cep.doc	05/11/2016 13:24:19	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	Protocolo_cronobiologico_para_o_Projeto_Tematico.docx	30/08/2016 22:44:30	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	Overt_Aggression_Scale_PROTEA.pdf	30/08/2016 22:40:40	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	Escala_Vineland.pdf	30/08/2016 22:39:07	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	CARS_PROTEA.PDF	30/08/2016 22:38:30	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	INDICE_DE_QUALIDADE_DE_SONO_DE_PITTSBURGH.doc	30/08/2016 22:37:53	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	ESCALA_DE_SONOLENCIA_DE_EPW_ORTH.doc	30/08/2016 22:36:58	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	diario_de_atividades_autismo.doc	30/08/2016 22:35:45	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_COLETA_DE_DADOS.doc	30/08/2016 22:29:31	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Autismo_e_Melatonina.doc	30/08/2016 22:11:09	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.doc	30/08/2016 21:54:19	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	30/08/2016 21:53:54	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Orçamento	Orcamento.doc	30/08/2016 21:52:18	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_dos_pesquisadores.pdf	30/08/2016 21:50:54	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	manuseio_material_biologico_unifesp_hc.pdf	30/08/2016 21:49:52	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Declaração de	infraestrutura.pdf	30/08/2016	Eliete Chiconelli	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



Continuação do Parecer: 1.820.160

Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.pdf	21:49:24	Faria Buratto	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	30/08/2016 21:47:43	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	30/08/2016 21:46:47	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito
Outros	carta_de_anuencia.pdf	18/08/2016 15:12:18	Eliete Chiconelli Faria Buratto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Novembro de 2016

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com