

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRATAMENTO COM MENADIONA EM PACIENTES COM CANCER GÁSTRICO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Pesquisador: Rommel Mario Rodriguez Burbano

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 90790818.4.0000.5550

Instituição Proponente: Hospital Ophir Loyola

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.798.615

Apresentação do Projeto:

A evolução da carcinogênese gástrica ainda é pouco conhecida e, por esse motivo, estabelecemos protocolos de pesquisa pré-clínica que incluíram o desenvolvimento de linhagens celulares de câncer gástrico e o estabelecimento de modelos de carcinogênese gástrica em primatas não-humanos do Novo Mundo *Sapajus apella*. Nosso grupo desenvolve há dezesseis anos pesquisas em câncer gástrico. Realizamos estudos da associação da *Helicobacter pylori* e do Vírus Epstein Barr com a carcinogênese do estômago, como também análises de genômica, miRnoma e proteômica. Adicionalmente, relatamos diversas alterações genéticas, epigenéticas e de expressão de microRNAs (miRNAs), piRNAs, RNAm e proteína em tumores experimentais do estômago, em linhagens celulares e em neoplasias gástricas esporádica e hereditárias humanas. Recentemente exploramos novas opções de tratamento, por meio da utilização da menadiona, mebendazol, dos derivados da 4-Oxoquinolina -3-carboxamida, do sistema heterocíclico 6-hidroxi-benzo [d] [1,3] oxatol-2-ona, dos inibidores epigenéticos da família BET de bromodomínos e do antimalárico artemeter em linhagens celulares de câncer gástrico, e observamos que a menadiona apresenta a melhor atividade antineoplásica. Ao todo são 73 artigos científicos indexados e com fator de impacto (Gatti et al., 2004; Lima et al., 2004; Calcagno et al., 2005; Khayat et al., 2005; Lima et al., 2005; Assumpção et al., 2006; Burbano et al., 2006; Calcagno et al., 2006; Costa Guimarães et al., 2006; Gatti et al., 2007; Guimarães et al., 2007; Leal et al., 2007; Lima et al., 2007; Calcagno et al., 2008; Lima et al., 2008; Moura Lima et al., 2008; Costa Raiol et al., 2008; Calcagno et al.,

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.798.615

2010; Gígek et al., 2009; Khayat et al., 2009; Leal et al., 2009; Takeno et al., 2009; Borges et al., 2010 ; Do Nascimento Borges et al., 2010; Calcagno et al., 2010; Gígek et al., 2010; Ribeiro et al., 2010; Ribeiro-dos-Santos et al., 2010; Borges et al., 2011; Gígek et al., 2011; Leal et al., 2011, da Costa et al., 2011; Gígek et al., 2012; Leal et al., 2012 a, b; Silva et al., 2012; Alcântara et al., 2013; Calcagno et al., 2013; de Souza et al., 2013; do Nascimento Borges et al., 2013; Fernandes et al., 2013; Leal et al., 2013; Wisnieski et al., 2013; de Araújo et al., 2014; de Melo et al., 2014; de Souza et al., 2014; Forezi et al., 2014; Leal et al., 2014 a, b; Moreira-Nunes et al., 2014; Pontes et al., 2014; Seabra et al., 2014; Wisnieski et al., 2014; Araujo et al., 2015; Assumpção et al., 2015; Leal et al., 2015; Calcagno et al., 2015; Darnet et al., 2015; Pinto et al., 2015; Mello et al., 2015; Vieira et al., 2015; Araujo et al., 2016; de Assumpção et al., 2016; Calcagno et al., 2016; da Silva et al., 2016; Ferraz et al., 2016; Leal et al., 2016 a, b; Montenegro et al., 2016; Vidal et al., 2016; Cardoso et al., 2017; da Silva Oliveira et al., 2016; Wisnieski et al., 2017 a, b). O principal resultado, dos estudos supracitados, é a demonstração da superexpressão do gene MYC como um fenômeno comum na carcinogênese gástrica, incluindo tumores precoces e lesões pré-malignas (Calcagno et al., 2005; Burbano et al., 2006; Calcagno et al., 2006; Costa Raiol et al., 2008; Calcagno et al., 2010; Silva et al., 2012; Calcagno et al., 2013a; de Souza et al., 2013). Em decorrência disso depositamos no Instituto Nacional de Propriedade Industrial o pedido de patente de invenção número PI1107322-5, que protege a utilização dos parâmetros da amplificação desse gene como método de prognóstico de lesões gástricas. Adicionalmente, revelamos que a redução da expressão do gene CDC25B, regulado pelo gene MYC, é uma estratégia de terapia contra os tumores de estômago (Leal et al., 2016a). Temos evidências pré-clínicas, in vivo e in vitro, de que o tratamento com a menadiona reduz a expressão do gene CDC25B e inibe a proliferação, invasão e migração tumoral gástrica (experimentos finalizados, dados em fase de publicação) e por este motivo propomos uma continuidade do estudo por meio de um ensaio clínico fase II (Visto que os estudos de fase I, com o composto proposto, foram realizados por outros grupos de pesquisa para outras finalidades).

1.1 LINHAGENS CELULARES DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO DO PARÁO câncer gástrico (CG) ocupa a quinta posição quanto ao tipo tumoral mais frequente e constitui a terceira maior causa de morte por câncer no mundo (Ferlay et al. 2015). No Brasil, o CG em homens é o segundo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste, o quarto nas regiões Sul e Centro-Oeste e o quinto na região Sudeste. Entre as mulheres, o CG ocupa a terceira posição na região Norte, quinta posição nas regiões Sudeste e Nordeste e sexta posição na região Centro-Oeste. Para 2017, foram estimados mais de 20 mil casos novos de câncer gástrico (INCA 2016). O Estado do Pará apresenta taxas de mortalidade com valores acima da média brasileira (Resende et al. 2007) e a sua capital,

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

Belém, já ocupou a décima primeira posição em número de casos de câncer gástrico por habitante entre todas as cidades do mundo com registro de câncer (Hamilton and Aaltonen 2000). Fatores alimentares têm sido relacionados à elevada incidência de câncer de estômago no Estado do Pará, em especial o consumo de alimentos conservados em sal, a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, o baixo uso de refrigeradores e o pequeno consumo de frutas e vegetais frescos (Nakashima et al. 2012). O adenocarcinoma é o tipo mais comum de câncer gástrico, e corresponde a aproximadamente 95% dos casos (Smith et al. 2006). A classificação histológica mais utilizada no ocidente (Lauren, 1965) divide os adenocarcinomas gástricos em dois subtipos principais: difuso e intestinal. Esses subtipos apresentam morfologia, epidemiologia, patogênese e comportamento clínico diferente (Khan and Shukla 2006). O subtipo intestinal, ou “epidêmico”, depende de fatores ambientais e está associado à presença de lesões pré-cancerosas, como gastrite crônica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal e displasia. O subtipo difuso apresenta pior prognóstico, não está associado a lesões pré-cancerosas e apresenta um padrão de crescimento invasivo (Lynch et al. 2008). Geneticamente, ambos os subtipos histopatológicos, apesar de possuírem algumas alterações genéticas comuns (Tamura 2006), são caracterizados por diferentes padrões de susceptibilidade germinativa e aberrações somáticas (Tan et al. 2012). Cerca de 80% das linhagens de câncer gástrico foram desenvolvidas em países asiáticos (Ku et al. 2012), onde a prevalência dessa doença é elevada (Yamashita et al. 2011). No Brasil, nosso grupo de pesquisa estabeleceu e caracterizou as linhagens de câncer gástrico ACP01, ACP02, ACP03 (Adenocarcinoma Gástrico Paraense 1, 2 e 3, respectivamente) e AGP01 (Ascite Gástrica Paraense 1), a partir de amostras de tecido tumoral e de ascite de pacientes oriundos do Estado do Pará. As linhagens ACP01 e ACP02 foram estabelecidas a partir de tumor gástrico primário do tipo intestinal e a linhagem ACP03, a partir de um tumor do tipo difuso. Já a linhagem AGP01 foi estabelecida a partir de células neoplásicas presentes no líquido ascítico de um indivíduo com câncer gástrico do tipo intestinal (Lima et al., 2004; Costa Guimarães et al., 2006; Leal et al., 2009; Leal et al., 2011). A utilização das linhagens supracitadas é um excelente modelo para o estudo do câncer gástrico, visto que explora os dois subtipos histológicos de câncer gástrico (difuso e intestinal) e a metástase (Leal et al., 2016a). Além das linhagens supracitadas, existe uma quinta linhagem de câncer gástrico estabelecida no Brasil, a PG100, que está disponível no Rio de Janeiro Cell Bank (BCRJ). Porém, visto que a PG100 foi imortalizada a partir de uma amostra de tipo histológico desconhecido, foi descontinuada pelo BCRJ. O Laboratório de Citogenética Humana (LCH) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA) tem disponibilizado alíquotas das linhagens ACP01, ACP02, ACP03 e AGP01 para vários grupos de

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

pesquisa no País e no exterior que estão realizando diferentes experimentos com as mesmas. Ao nosso conhecimento, essas linhagens de câncer gástrico são as únicas estabelecidas e caracterizadas no Brasil. A amplificação do gene MYC (C-MYC), localizado em 8q24, e a trissomia do cromossomo 8 são as alterações genéticas mais frequentemente encontradas nas linhagens celulares ACP01, ACP02, ACP03, AGP01 e PG100 (Lima et al., 2004; Costa Guimarães et al., 2006; Leal et al., 2009; Ribeiro et al., 2010; Leal et al., 2011; Leal et al., 2016a). Essas aberrações também foram observadas em nossos estudos com tumores gástricos primários, nos quais o número de alelos de MYC aumenta progressivamente com o estadiamento tumoral, atingindo alto grau de amplificação em tumores com metástases a distância (Calcagno et al., 2005; Assumpção et al., 2006; Burbano et al., 2006; Calcagno et al., 2006; Costa Raiol et al., 2008; Calcagno et al., 2008; Calcagno et al., 2010; Mello et al., 2015; Leal et al., 2016a).

1.2 GENE MYC E O CÂNCER GÁSTRICO EXPERIMENTAL

Sapajus apella (*S. apella*), um primata do Novo Mundo, é um interessante modelo para estudos biomédicos de carcinogênese, uma vez que esse animal tem fácil adaptabilidade ao cativeiro, sua reprodução é anual e seu tamanho é reduzido (Leal et al., 2012c). Nosso grupo de pesquisa, em colaboração com o Centro Nacional de Primatas (CENP), desenvolveu um modelo de tumorigênese em *S. apella* induzida pela ingestão do carcinogênico químico N-methyl-N-nitrosourea (MNU). Esse foi o primeiro modelo de carcinogênese gástrica estabelecido nessa espécie de primatas (da Costa et al., 2011). Nosso grupo observou que *S. apella* tratados continuamente com MNU apresentaram um modelo de evolução passo a passo de lesões pré-neoplásicas gástricas em direção à malignidade, que consistiu no desenvolvimento de gastrite não atrófica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal e finalmente o adenocarcinoma do tipo intestinal na região antral do estômago (Leal et al., 2012d), revelando sequências de etapas similares às descritas para humanos (Correa, 1988). Os achados no câncer gástrico do *S. apella* corroboram com nossas observações na carcinogênese gástrica humana, na qual a presença da amplificação do gene MYC, incluindo alta amplificação, foi detectada em todos os tumores gástricos do tipo intestinal (Calcagno et al., 2005; Burbano et al., 2006; Calcagno et al., 2006; Costa Raiol et al., 2008; Calcagno et al., 2010; Calcagno et al., 2013a; de Souza et al., 2013) e um aumento significativo no número de cópias do gene MYC também foi detectado com o processo de evolução da carcinogênese humana: mucosa normal, metaplasia intestinal e câncer gástrico (Calcagno et al., 2010). Cabe ressaltar que este modelo experimental induz o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal, usualmente na região antral do estômago dos animais tratados com MNU (Kodama et al 2005; Tsukamoto et al., 2007; da Costa et al., 2011). Apesar do declínio mundial, a incidência desse tipo histológico/anatômico de câncer gástrico permanece

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

elevada em países em desenvolvimento, como o Brasil (Crew e Neugut, 2006; Wu et al., 2009; Nagini, 2012).

1.3 SILENCIAMENTO DOS GENES MYC E CDC25B Na carcinogênese do estômago, o gene MYC é frequentemente amplificado e sua proteína é superexpressa, o que contribui para a proliferação celular descontrolada da mucosa gástrica. Por este motivo silenciámos o gene MYC nas linhagens gástricas, estabelecidas pelo nosso grupo de pesquisa AGP01, ACP02 e ACP03 (Leal, et al., 2009). Essas três linhagens celulares foram submetidas ao sequenciamento semicondutor Ion Proton, antes e depois do silenciamento do gene MYC. O silenciamento desse gene, permitiu a detecção de mais de 1.000 DGEs (Genes Diferencialmente Expressos) entre as três linhagens, sugerindo que existem vias de carcinogênese diferentes, dependendo do tipo histológico, que levam à mucosa normal a se transformar no câncer gástrico. Dessa relação foram escolhidos 14 genes para validação, incluindo o gene CDC25B, cuja análise em amostras clínicas revelou que o aumento da sua expressão é associado com início precoce do câncer gástrico (Leal et al., 2016a). Estudos anteriores de proteômica também constataram a importância do gene CDC25B para a tumorigênese do estômago. Por meio de análises de eletroforese bidimensional e espectrometria de massa, revelamos aumento de expressão das proteínas ENO1 e HSPB1, as quais estão envolvidas no processo de produção de energia e na proteção da célula contra apoptose, respectivamente. Ambas as proteínas interagem com MYC e com a proteína YWHAE (Leal et al., 2012a). Por meio de análises de western blotting, identificamos que a proteína YWHAE apresenta expressão reduzida em células de câncer gástrico e pode atuar como um supressor de tumor (Leal et al., 2012b), visto que regula negativamente a produção de CDC25B (Kumagai et al., 1998; Kumagai & Dunphy, 1999), a qual tem a propriedade de induzir a mitose e é expressa em células do câncer. Utilizando as linhagens celulares AGP01, ACP02 e ACP03 silenciámos o gene CDC25B e imediatamente as propriedades de proliferação, invasão e migração celular, características dessas linhagens, diminuíram significativamente (Leal et al., 2016a).

1.4 TRATAMENTO IN VITRO E IN VIVO DE TUMORES GÁSTRICOS COM A MENADIONA A menadiona é um análogo da 1,4-naftoquinona com um grupo metil na posição 2, que não existe na natureza, sendo então erroneamente denominada vitamina K3 e por não apresentar cadeias adicionais na posição 2, não exerce as mesmas funções biológicas da vitamina K. No organismo, a menadiona é metabolizada em K2 menaquinona (Scott et al. 2005; Castro et al. 2008). A classe das quinonas é de grande interesse farmacológico, pois diversos agentes quimioterapêuticos apresentam esta estrutura química (Monks and Jones 2002; Bolton and Dunlap 2016). O mecanismo de ação das quinonas se deve à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e à modificação de processos celulares que ocorrem via alquilação ou arilação (Castro et al. 2008; Bolton and Dunlap 2016), processos que podem causar danos ao DNA

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

ou morte celular, dependendo da dose, da duração da exposição e do estresse oxidativo originado. Desta forma, diversos trabalhos investigaram o potencial da menadiona como agente antineoplásico e encontraram resultados promissores em linhagens celulares originárias de tumores tais como próstata (Jamison et al. 2001; Dasari et al. 2017), mama (Scott et al. 2005; Guizzardi et al. 2016) e boca (Suresh et al. 2013). Em relação ao câncer gástrico, diversos estudos mostram o potencial de uso da menadiona no tratamento desta neoplasia, indicando que este composto induz a ativação de caspases e apoptose em linhagens celulares de câncer gástrico (Lee et al. 2016b), além de induzir parada no ciclo celular por diminuição da produção da fosfatase CDC25. (Lee et al. 2016a). A menadiona é um inibidor das fosfatases da família CDC25 (Ham et al. 1997; Brezak et al. 2008; Masyuk et al. 2012; Al-Matouq et al. 2017), inclusive CDC25B, uma fosfatase que regula a transição G1/S e G2/M ao interagir com as quinases CDK1 e CDK2. CDC25B é um proto-oncogene com expressão aumentada em diversos tumores, incluindo tumores de estômago (Takahashi et al. 2007; Xing et al. 2008; Zhang et al. 2009). A inibição de CDC25B tem imenso potencial terapêutico e vem sendo investigada pela indústria farmacêutica (Brenner et al. 2014). O trabalho realizado por nosso grupo de pesquisa e publicado no final de 2016 (Leal et al. 2016) estudou os efeitos do silenciamento do gene CDC25B e a expressividade deste em tumores de estômago, onde 99,3% apresentavam aumento da proteína CDC25B, especialmente em pacientes que desenvolviam tumores de estômago antes dos 50 anos. Comparamos o potencial antineoplásico da menadiona em relação ao silenciamento do gene CDC25B por siRNA, utilizando como modelo experimental as linhagens celulares de câncer gástrico AGP01, ACP02 e ACP03. Nossos resultados revelaram uma ação semelhante das duas metodologias, isto pode ser observado nas análises de western blot que revelaram uma diminuição acentuada da produção da proteína CDC25B quando as células sofriam tratamento com menadiona na concentração de 25 M. Concomitantemente, houve diminuição significativa de proliferação, invasão e migração das três linhagens celulares (Ribeiro et al., em fase de submissão para publicação). Cabe ressaltar que, na concentração de 25 m, a menadiona provocou apoptose nas células tumorais gástricas e não na linhagem celular de mucosa gástrica normal controle, reforçando achados prévios na literatura (Lee et al. 2016a; Lee et al. 2016b). Nos tratamentos in vivo com primatas *S. apella*, além do modelo estabelecido com MNU relatado no item A.2, estabelecemos outro modelo de carcinogênese gástrica onde inoculamos em animais a linhagem celular de câncer gástrico ACP03 (da Costa et al., 2011). Os animais com câncer gástrico também foram tratados com o menadiona 2,5 g/m². Durante este estudo, realizamos análise clínicas, hematológicas e bioquímicas, incluindo proteína C-reativa, ácido fólico e homocisteína. Observamos que os animais alocados no

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.798.615

grupo controle, inoculados com a linhagem ACP03, desenvolveram câncer gástrico do tipo intestinal no 9º dia e apresentaram a remissão do tumor no 14º dia, enquanto que os animais tratados com menadiona, concomitante a inoculação da linhagem, não desenvolveram o tumor (Ribeiro et al., em fase de submissão para publicação). Portanto, acreditamos que a menadiona pode ser utilizada durante/após a quimioterapia convencional para potencializar os efeitos da mesma.

Hipótese:

Hipótese Nula: A menadiona administrada junto com quimioterapia em pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado, apresenta eficácia para bloquear a progressão da tumorigênese gástrica.

Hipótese Alternativa: A menadiona administrada junto com quimioterapia em pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado, não apresenta eficácia para bloquear a progressão da tumorigênese gástrica.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do projeto é realizar um estudo clínico de Fase II, para avaliar se a menadiona é tão eficaz em bloquear a progressão da tumorigênese gástrica em pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado quanto se demonstra em experimentos in vivo e in vitro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O principal risco aos pacientes são os possíveis efeitos colaterais da menadiona, entretanto, o monitoramento e o controle dos possíveis efeitos tóxicos seguem os protocolos de estudos clínicos anteriores. Existem ainda riscos mínimos relacionados à quebra do sigilo dos dados dos pacientes envolvidos. Os pesquisadores se comprometem a manter sigilo das informações obtidas.

Os principais benefícios deste estudo incluem: grande possibilidade de melhora clínica e na qualidade de vida dos pacientes que forem submetidos ao tratamento com a menadiona, visto que, seu potencial como agente antineoplásico e sua eficácia em bloquear a progressão da tumorigênese gástrica já foram constatados por estudos pré-clínicos. Além disso, o conhecimento gerado por esse estudo contribuirá para o maior entendimento acerca da genética e tumorigênese gástrica e para geração de novas publicações que coloquem em evidência o Hospital Ophir Loyola como, Instituição de pesquisa e que possam divulgar o seu potencial e a qualidade dos seus profissionais.

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo caracteriza-se como unicêntrico, intervencionista, randomizado, aberto. Contará com a participação de 160 pacientes e os pacientes selecionados para inclusão serão aqueles com adenocarcinoma gástrico avançado e incurável, sendo admissíveis os que tenham se submetido a um ciclo completo de quimioterapia. Qualquer protocolo de quimio ou radioterapia precisa ter sido terminado há pelo menos quatro semanas para que o paciente possa participar do estudo. Os pacientes aceitos neste estudo precisam estar com um estado de performance entre 0 e 2 segundo os critérios definidos pelo “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG). Serão inelegíveis os pacientes com metástases cerebrais, angina, obstrução intestinal, diarreia, sangramento gastrointestinal ativo e estimativa de vida estimada em menos de três meses. Pacientes em tratamento com varfarina não serão aceitos para este estudo. Serão avaliadas as funções hepáticas, renal e os parâmetros hematológicos. Serão aceitos os pacientes cujo ecocardiograma apresente fração de ejeção do ventrículo esquerdo acima de 50%. Somente participarão deste estudo os pacientes que cumprirem estes critérios clínicos e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido e término do presente trabalho está programado para dezembro de 2020.

Os autores tem evidências pré-clínicas, in vivo e in vitro, de que o tratamento com a menadiona reduz a produção da proteína CDC25B e inibe a proliferação, invasão e migração tumoral gástrica e por este motivo propõe uma continuidade do estudo por meio de um ensaio clínico fase II, visto que os estudos com a menadiona de fase I já foram realizados por outros grupos de pesquisa para outras finalidades. O objetivo deste trabalho é avaliar se a menadiona é tão eficaz em bloquear a progressão da tumorigênese gástrica em pacientes, com adenocarcinoma gástrico avançado, quanto se demonstra em experimentos in vivo e in vitro e pretendem realizar um estudo unicêntrico, intervencionista, randomizado, aberto, onde os pacientes que satisfizerem os critérios de elegibilidade especificados para este estudo serão designados em dois grupos experimentais, com 80 pacientes, cada um que receberá 5-Fluorouracil por cinco dias em infusão contínua, sendo os dois primeiros acrescidos de menadiona intravenosa, e o outro grupo que receberá somente 5-Fluorouracil na mesma dosagem, em ciclos de tratamento repetidos a cada quatro semanas. A administração dos regimes de tratamento será realizada no Hospital Ophir Loyola, referência em tratamento oncológico no Estado do Pará. As amostras de tecido gástrico, removido durante cirurgia/biópsia, serão utilizadas para dosagem do RNAm do gene CDC25B e da sua proteína. Acreditam que a diminuição dos níveis da proteína CDC25B bloqueie a tumorigênese gástrica e tenha um imenso potencial terapêutico e para esta finalidade a utilização da menadiona se revelou

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.798.615

fundamental. O exposto, referenda e torna relevante tal estudo desde que todos os critérios mencionados nos riscos sejam rigorosamente atendidos e que haja adequação do cronograma.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com a Resolução 466/12 do CNS/MS, ou seja, todas as exigências da referida resolução foram cumpridas.

Recomendações:

Adequação do cronograma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Res. CNS 466/12, a responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais da pesquisa. Nesse sentido, ressaltamos as seguintes atribuições do pesquisador:

- Apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa;
- Desenvolver o projeto conforme delineado;
- Elaborar e apresentar os relatórios parcial (is) e final;
- Apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda responsabilidade, por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto e
- Justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1110326.pdf	01/06/2018 14:39:30		Aceito
Projeto Detalhado	PROJETO_MENADIONA.docx	01/06/2018	Rommel Mario	Aceito

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com

HOSPITAL OPHIR LOYOLA - HOL



Continuação do Parecer: 2.798.615

/ Brochura Investigador	PROJETO_MENADIONA.docx	14:31:55	Rodriguez Burbano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_MENADIONA.docx	01/06/2018 14:31:21	Rommel Mario Rodriguez Burbano	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_5.pdf	01/06/2018 14:20:57	Rommel Mario Rodriguez Burbano	Aceito
Outros	Declaracao_4.pdf	01/06/2018 14:20:12	Rommel Mario Rodriguez Burbano	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	21/05/2018 15:19:45	Rommel Mario Rodriguez Burbano	Aceito
Outros	Declaracao_3.pdf	21/05/2018 15:18:40	Rommel Mario Rodriguez Burbano	Aceito
Outros	TCUD.pdf	21/05/2018 14:45:08	Rommel Mario Rodriguez Burbano	Aceito
Outros	Declaracao_2.pdf	21/05/2018 14:43:16	Rommel Mario Rodriguez Burbano	Aceito
Outros	Declaracao_1.pdf	21/05/2018 14:40:20	Rommel Mario Rodriguez Burbano	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 03 de Agosto de 2018

Assinado por:

Cláudio Tobias Acatauassú Nunes
(Coordenador)

Endereço: GOVERNADOR MAGALHAES BARATA 523/1075

Bairro: SAO BRAS

CEP: 66.063-240

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3265-6645

E-mail: cepophirloyola.pa@gmail.com