

**PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Análise transcricional de mucosa intestinal e tecido adiposo mesentérico de pacientes com doença de Crohn.

**Pesquisador:** Raquel Franco Leal

**Área Temática:** Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

**Versão:** 6

**CAAE:** 78145517.0.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.435.522

**Apresentação do Projeto:**

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\_1348884\_E2.pdf, de 04/05/2019).

**INTRODUÇÃO**

**Considerações Gerais:** A incidência crescente das doenças inflamatórias intestinais (DII), em particular a doença de Crohn (DC), tem suscitado pesquisas com relação à etiopatogenia e características fenotípicas destas afecções. A DC constitui doença crônica intestinal, multifatorial, que ocorre principalmente entre a segunda e terceira décadas de vida em países desenvolvidos. Estudos epidemiológicos demonstram o aumento da incidência da DC nas últimas três décadas na maioria dos países ocidentais, refletindo o efeito de mudanças nos fatores ambientais, certamente importantes na patogênese da doença. A prevalência da DC nos Estados Unidos é de 43,6/100.000 habitantes da raça branca, 29,8/100.000 habitantes afro-americanos, 4,1/100.000 habitantes hispânicos e 5,6/100.000 habitantes de origem asiática (KURATA et al., 1992). Entre os caucasianos, foi descrito nos Estados Unidos em 1989, prevalência das DII maior entre os judeus do que entre os não judeus, no entanto, atualmente esta diferença não parece ser mais acentuada, evidenciando aumento em outras populações (ROTH et al., 1989). Descreve-se na Europa, a

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

# COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.435.522

ocorrência de cerca de 10 casos a cada 100.000 habitantes (PANÉS et al., 2007). No Brasil, de forma semelhante, observa-se aumento da frequência da DC e aparecimento de casos novos da doença nas regiões mais desenvolvidas do país (APRILLI et al., 2005). Estudos mostram que 5 a 10% dos doentes com DII possuem história familiar da doença, mostrando que fatores genéticos podem contribuir com a etiologia do processo (MATHEW, 2008). Destacam-se, recentemente, por estarem fortemente associados à DC, os genes, TNFSF15, que codifica proteína da família do fator de necrose tumoral; IL23R, responsável pela transdução do receptor da IL-23 (DUERR et al., 2006); ATG16L1, primariamente envolvido com a capacidade de autofagia das células e a formação do fagossomo (MARKS e SEGAL, 2008). Desde a descoberta do NOD2 como primeiro gene associado à DC em 1998, outros mais de 160 locis gênicos foram apontados como fatores predisponentes à doença até o momento. No entanto, sabe-se que essas associações perfazem menos de 50% dos fenótipos encontrados da doença. Por esse motivo fatores epigenéticos, que podem alterar a transcrição gênica poderiam explicar a heterogeneidade fenotípica da DC. (JOSTINS et al., 2012; VENTHAM et al., 2013; NGUYEN et al., 2013)

Características celulares e moleculares do tecido adiposo mesenterial na doença de Crohn: Apesar de haver variação fenotípica nos espécimes cirúrgicos de pacientes operados por DC, são notórios alguns aspectos macroscópicos, principalmente no que se refere ao espessamento do tecido adiposo mesenterial (TAM) próxima à área intestinal afetada pela doença. Muitas vezes, o TAM envolve quase toda a circunferência da alça intestinal doente, deixando pequena parte da serosa do intestino aparente. A análise histológica revela anormalidades neste tecido adiposo, incluindo infiltrado de macrófagos e de células T, fibrose e inflamação perivascular, além do aumento do número de adipócitos, quatro vezes maior em DC do que em controles, sendo estas células de pequeno tamanho (SHEEHAN et al. 1992). Como os macrófagos e células epiteliais, os adipócitos de indivíduos normais são capazes de sintetizar várias citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, adipormônios (VETTOR et al. 2005), além de poderem expressar TLR4 para o reconhecimento de antígenos bacterianos locais ou mesmo sistêmicos, e a proteína CD14 que auxilia na ligação do LPS ao TLR4. (LIN et al., 2000; BATRA et al., 2006; GAY et al., 2005; LEAL et al., 2013). Expressões de TNF- foram detectadas no TAM próximo ao intestino delgado em DC, por meio da quantificação do RNA mensageiro, sendo que os adipócitos foram as principais células produtoras desta citocina pró-inflamatória vistas à imunistoquímica e hibridização in situ (DESREUMAUX et al. 1999). Expressões de IL-1B e IL-6, importantes citocinas pró-inflamatórias, também foram encontradas aumentadas no TAM na DC (LEAL et al., 2013), assim como deficiência do mecanismo de autofagia celular (LEAL et al., 2012). Yamamoto et al. (2005) demonstraram

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.435.522

secreção aumentada de adiponectina pelos adipócitos do TAM espessado de pacientes com DC, quando comparada com retocolite ulcerativa (RCU) e controles. O verdadeiro papel deste hormônio no processo inflamatório da DC não é conhecido. A adiponectina é conhecida por sua ação antiinflamatória, anti-diabetes e anti-aterosclerótica, e seu aumento nas situações acima citadas poderiam ser devido a um mecanismo contra-regulador mediado pelo TNF-. Em um estudo publicado por nosso grupo mostrou diminuição dos níveis séricos e teciduais da adiponectina em pacientes com DC ativa, podendo constituir um biomarcador de atividade e de acometimento transmural da doença. (RODRIGUES et al. 2012) No que se refere à proteína C reativa (PCR), Colombel et al. (2006) observaram correlação significativa entre este marcador inflamatório sérico e o aumento da densidade do TAM visto por meio de enterografia por tomografia computadorizada em DC. Isto pode reforçar, pelo menos em parte, a hipótese de que o tecido adiposo periintestinal seja o responsável pelo aumento do nível da PCR, como estudado por Gonzáles et al. (2006) que evidenciaram concentração de PCR 1450 vezes maior na gordura mesenterial em DC quando comparada àquela de portadores de RCU e controle. Em estudo recente, verificamos que a área e o perímetro dos adipócitos do TAM possuem correlação positiva com a taxa de apoptose nesse tecido. Além disso, verificou-se diminuição da apoptose no TAM de pacientes com DC, com taxa de proliferação celular ausente, sugerindo que o acúmulo de células adiposas próximas à área intestinal afetada pela doença possa ser devido à migração dos adipócitos para essas áreas ou mesmo diferenciação de células mesenquimais para células do tecido adiposo. (DIAS et al., 2014) De uma maneira ou de outra ainda esse mecanismo não foi elucidado e não se sabe o que pode determinar esse comportamento dos adipócitos, bem como a relação desses achados com fenótipos mais graves da doença como o estenosante e fistulizante. Por esse motivo é bastante relevante continuar essa investigação de maneira mais ampla e com melhores ferramentas metodológicas. Estresse de Retículo Endoplasmático (ERE) e seu envolvimento com a doença de Crohn: O retículo endoplasmático (RE) é a organela responsável pela síntese e processamento de proteínas secretoras e de membrana (XU et al. 2005). Esta organela desempenha função central na biossíntese de lipídios e proteínas. Sua membrana é o sítio de produção de todas as proteínas transmembrana e lipídios, para a maioria das demais organelas da célula. Todas as proteínas destinadas à secreção e todas as proteínas destinadas ao próprio RE, além do aparelho de Golgi, lisossomos, endossomos e membrana plasmática são primeiramente importadas para o RE a partir do citosol. No lúmen do RE, as proteínas são estabilizadas por chaperonas, assumem sua conformação definitiva e se oligomerizam, pontes dissulfeto são formadas e oligossacarídeos N-ligados são adicionados. As proteínas incapazes de

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

# COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.435.522

adotar o estágio de conformação adequado, por mutação ou glicosilação anômala, são impedidas de sair do RE pelas chaperonas e encaminhadas para a via de degradação (ERAD), por indução da autofagia. Portanto as chaperonas exercem, na célula, um sistema de controle de qualidade, reconhecendo, retendo e encaminhando para degradação as proteínas não estáveis. Além disso, as chaperonas têm papel importante na inativação de proteínas presentes na membrana do RE responsivas ao ERE (HOTAMISLIGIL, 2010b; HOTAMISLIGIL, 2006). Diversas condições capazes de causar dano celular induzem alterações funcionais do RE levando a um prejuízo de suas funções fisiológicas (HOTAMISLIGIL, 2010b; XU et al. 2005). Privação ou excesso de glicose ou nutrientes, infecção viral, hipóxia, toxinas, presença de lipídios, aumento na síntese de proteínas secretoras e expressão de proteínas mutantes ou mal formadas são algumas das situações que podem desencadear esse processo (KIM et al., 2007; KAUFMAN et al., 2002; MA et al., 2001). Quando a homeostase do RE é quebrada, ocorre o acúmulo de proteínas mal formadas no lúmen do RE (HOTAMISLIGIL, 2010b; XU et al. 2005; SCHRODER & KAUFMAN, 2005). Nesta condição, as células afetadas ativam um sistema complexo de sinalização conhecido como unfolded protein response (UPR), que tem por objetivo preservar a integridade celular enquanto persiste a condição de sofrimento (HOTAMISLIGIL, 2010b; XU et al. 2005; SCHRODER & KAUFMAN, 2005).

Os eventos subseqüentes à ativação deste complexo mecanismo de sinalização celular denominam-se ERE e tem como objetivo final a preservação da integridade da célula afetada. O ERE é definido como uma ruptura da capacidade do RE em coordenar a síntese, o arranjo estrutural e a secreção de proteínas numa determinada célula ou tecido. O UPR reestabelece a homeostase do RE através de mecanismos adaptativos tais como a estimulação da autofagia. Assim, prejuízos na autofagia poderiam induzir ERE, especialmente por supressão da ATG7, proteína envolvida na formação do autofagossomo. Outro evento subseqüente à ativação da UPR é a diminuição da tradução de uma considerável parcela das proteínas processadas pelo retículo, e também o aumento da expressão de moléculas envolvidas no processamento de proteínas do RE ou de outras funções do mesmo. Tal fenômeno pode ser determinado experimentalmente pela mensuração da expressão ou estado funcional de algumas proteínas presentes no RE ou pela ativação de vias de resposta à lesão. As principais proteínas responsivas ao ERE são: IRE-1 (inositol-requiring enzyme-1), PERK (PKR-like endoplasmic-reticulum kinase), ATF-6 (activating transcription factor 6) e a chaperona GRP78 (proteína regulada por glicose 78). Em condições normais, a chaperona GRP78, também conhecida como Bip (Binding immunoglobulin protein), se liga ao domínio amino-terminal da PERK e IRE-1, e ao domínio carboxi-terminal da proteína ATF6, mantendo-as inativas. O acúmulo de proteínas mal formadas no lúmen do RE leva ao recrutamento da GRP78 que se

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.435.522

desconecta e libera as proteínas transmembranas que são sensores de UPR, e desta forma, tornam-se ativas (HOTAMISLIGIL, 2010b).

A PERK é uma das principais proteínas presentes na membrana do RE responsiva ao ERE. Em resposta ao estresse, a PERK é ativada através de oligomerização e transfosforilação, uma vez ativa, a PERK fosforila e inativa a subunidade alfa do eIF2 (eukaryotic translational initiation factor 2) levando à atenuação da tradução de proteínas (YOSHIDA, 2007; HOTAMISLIGIL, 2010b). A IRE1 possui um domínio no lúmen do RE sensível às proteínas mal formadas e uma porção citoplasmática que possui um domínio quinase e um domínio RNase. Em situações de estresse, a IRE1 é ativada por dimerização e transfosforilação. Uma vez ativa a IRE1 converte o RNA mensageiro imaturo da proteína XBP-1 (x-box binding protein) em RNA mensageiro maduro por um mecanismo não convencional de splicing. A proteína traduzida a partir deste RNA maduro ativa a transcrição de genes que compõem o ERAD (ER-associated protein degradation), induz a expressão de proteínas envolvidas na síntese de lipídeos, a biogênese do RE e também a produção de chaperonas, tais como a GRP78 (HOTAMISLIGIL, 2010b). A ATF6 uma vez ativada é encaminhada para o Golgi onde sofre clivagem por atividade das enzimas: S1P (site-1 protease) e S2P (site-2 protease), produzindo um fator de transcrição ativo que se transloca para o núcleo e ativa a produção de chaperonas e interage com a via do IRE-1 regulando a expressão do RNAm do XBP-1, além de interagir diretamente com a proteína XBP-1 exercendo o papel de controle de qualidade durante o UPR. O resultado da ativação dessas vias é o término do ERE e o restabelecimento da homeostase do RE, no entanto se o estímulo estressor for crônico, a célula se torna funcionalmente comprometida e pode ser encaminhada para via de morte (HOTAMISLIGIL, 2010b). A indução de ERE ativa a via inflamatória IKK/NFB, conhecida por participar da fisiopatologia da DC. O IKK/NFB pode ser ativado tanto por IRE-1, que interage com o IKK através do TRAF2, quanto pela ativação da PERK e ATF6, que leva à degradação do IKB, ativando o fator de transcrição NFB (GREGOR & HOTAMISLIGIL, 2011; HOTAMISLIGIL, 2010b; YAMAZAKI et al., 2009; OZCAN et al. 2004; XU et al., 2005). Estudos realizados nos últimos anos mostram grandes avanços no entendimento das bases genéticas do desenvolvimento de DC através de estudos de associação gênica (GWAS). Desses estudos de GWAS e também de meta-análise foram identificados diversos loci gênicos no qual identificaram três principais vias envolvidas na patogênese da DC sendo elas: reconhecimento microbiano, autofagia e ERE. (HOEFKENS et al., 2013). Assim, o ERE parece ser fundamental para a imunidade da mucosa intestinal, no entanto, não existem estudos evidenciando a ocorrência de ERE na mucosa intestinal nem tampouco no TAM de pacientes com DC. Desta maneira, prima-se por mais pesquisas que possam avaliar a

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.435.522

influência do TAM na evolução da DC e sua associação com as formas mais graves e com complicações da doença como estenoses e fístulas, bem como o seu real papel na etiopatogenia da afecção.

Por ser doença cuja etiologia não é totalmente elucidada, a DC tem sido pesquisada do ponto de vista molecular e genético, no sentido de aprimorar o conhecimento das principais vias moleculares envolvidas neste processo. A análise transcricional total por meio de RNA-seq poderá identificar grupos de genes (RNAm) que estão diferencialmente expressos no TAM de pacientes com DC e de controles. Desta forma, estes poderão constituir biomarcadores da doença, bem como estabelecer novos alvos que possam ser modulados por agentes farmacológicos.

#### HIPÓTESE

O entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos no processo inflamatório e nas vias correlacionadas no TAM e mucosa intestinal acometidos pela DC podem ser subsídios para o desenvolvimento de ferramentas clínicas importantes no estabelecimento do grau de atividade da doença e mesmo na sua evolução. O esperado, quando se transpõe esses conceitos para as condições potencialmente inflamatórias da parede intestinal na DII, é que haja a possibilidade de se antever futuras transformações, dentro desta cascata inflamatória, que poderiam estar associadas à ocorrência da DC. Por isso há grande interesse no conhecimento dos fatores envolvidos no processo inflamatório do TAM na DC, bem como os fatores que exacerbariam e perpetuariam este processo.

#### METODOLOGIA

Casuística dos novos pacientes que serão incluídos: Vinte e cinco doentes portadores de doença de Crohn ileocecal (10 incluirão a coorte da análise de RNAseq, e 15 para a coorte de validação biológica) que serão operados pelo Serviço de Coloproctologia da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestório da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), serão selecionados para compor o grupo doença de Crohn (Grupo DC). Será então coletada biópsia de 1,0cm de mucosa intestinal (Grupo DCI) e 1,0cm de TAM (Grupo DCA) da peça cirúrgica. Deverá ser preenchido um questionário específico para os doentes portadores de Crohn (Anexo 8.1), calculando-se o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC). Selecionar-se-ão vinte e cinco doentes portadores de doença não-inflamatória intestinal que serão submetidos à cirurgia de retosigmoidectomia, para coleta de biópsias de TAM para compor o Grupo CA (controle de TAM). Serão selecionados vinte e cinco doentes submetidos à colonoscopia por outros motivos

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.435.522

para coleta de biópsias de íleo distal sem alterações endoscópicas para compor o Grupo CI (controle de mucosa intestinal). Quanto ao número de controles, 10 irão compor a coorte do RNAseq e 15 a coorte de validação biológica.

Todos os participantes da pesquisa terão mais que 18 anos de idade.

**Fatores de Exclusão** Os doentes participantes dos Grupos Controles não deverão estar usando medicações. Excluir-se-ão os doentes de Crohn com outras localizações em delgado e colorretais da doença que não íleal e/ou cecal. **Métodos:** Os doentes com DC ileocecal submetidos a procedimento cirúrgico serão selecionados para coleta de fragmentos de mucosa intestinal e de TAM da peça cirúrgica ressecada. Os pacientes com doença intestinal não inflamatória (portadores de câncer de cólon, portadores de megacólon sigmóide) serão submetidos à coleta de biópsia (1,0cm) do TAM da região ileocecal no momento do procedimento cirúrgico. Aqueles com íleocolonosopia normal serão submetidos à coleta de 6 biópsias da mucosa do íleo terminal normal durante o procedimento no Serviço de Colonoscopia – (GASTROCENTRO - UNICAMP). Os aparelhos utilizados serão videocolonoscópios das marcas Fujinon® e Olympus®. A análise de RNA seq será realizada no Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida da UNICAMP (LACTAD). A análise de RTPCR, imunoblot serão realizados no Laboratório de Sinalização Celular e no Laboratório de Investigação em DII, FCM, UNICAMP.

As análises histológicas proteicas (imunohistoquímica e/ou imunofluorescência) das amostras de mucosa intestinal e de tecido adiposo mesenterial (TAM) do grupo DC e dos grupos controles (CI e CA) serão realizadas no Laboratório de Gastroenterologia do Instituto de Investigações Biomédicas August Pii Sunyer – IDIBAPS, Barcelona, Espanha. O envio dos blocos de parafina será realizado por despacho aéreo, em condições adequadas. A descrição detalhada dessas técnicas laboratoriais encontram-se no arquivo do projeto anexado na plataforma brasil.

#### Análise dos microRNAs

A partir dos resultados de bioinformática do RNA-sequencing, selecionar-se-á os transcritos do tipo microRNA diferencialmente expressos para estudo. Identificar-se-ão os transcritos alvos desses microRNAs, que serão validados por RT-PCR, conforme já previsto no projeto inicial.

#### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico endoscópico e histológico de doença de Crohn ileocecal submetidos à procedimento cirúrgico serão incluídos. Para o grupo controle de íleo distal, serão incluídos

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.435.522

pacientes que serão submetidos à colonoscopia por outros motivos, cujo exame vem sem alterações endoscópicas. Para o grupo controle de TAM, serão incluídos pacientes portadores de doença não-inflamatória intestinal que serão submetidos à cirurgia de retossigmoidectomia.

Todos os participantes da pesquisa terão mais que 18 anos de idade.

#### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os doentes participantes dos Grupos Controles não deverão estar usando medicações. Excluir-se-ão os doentes de Crohn com outras localizações da doença que não íleal e/ou cecal.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### OBJETIVO GERAL

Identificar o perfil transcricional do TAM e mucosa intestinal de pacientes com DC ativa, comparando aos respectivos controles, visando a identificação de biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos que podem ser utilizados no futuro.

##### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Verificar as diferenças das expressões transcricionais das amostras de TAM e de mucosa intestinal de pacientes com DC e de controles por meio de análise de RNAsequencing (whole-genome transcriptional analysis).
2. Utilizar Real-time reverse transcriptase-PCR, imunoblot e análises histopatológicas (hematoxilina-eosina, imunohistoquímica e imunofluorescência) para validar os achados do RNAsequencing no TAM e em mucosa intestinal.
3. Correlacionar os achados de expressão transcricional com os dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes.
4. Estudar o perfil de expressão transcricional de microRNAs no tecido adiposo mesentérico e mucosa intestinal de pacientes com doença de Crohn a partir dos dados do RNA sequencing.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### RISCOS

Riscos para o grupo controle de íleo distal normal (colonoscopia): Os riscos gerais decorrentes de qualquer exame endoscópico podem ser: perfuração do intestino e sangramento, que podem ocorrer em menos de 1% dos casos, e os riscos decorrentes da medicação utilizada para sedação são alergia e diminuição da pressão. Todas essas complicações se ocorrerem podem ser tratadas.

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.435.522

A obtenção de biópsias adicionais da mucosa intestinal não implica risco adicional à colonoscopia que o médico solicitou na rotina. A obtenção destas biópsias adicionais levará somente poucos minutos a mais. Riscos para o grupo controle de tecido adiposo mesenterial (coleta durante a cirurgia): O risco adicional ao da cirurgia que o participante será submetido, é sangramento no local da biópsia no tecido adiposo mesenterial. Não há outros riscos previstos. Serão tomados todos os cuidados para minimizar esse risco. O Hospital dispõe de equipamentos adequados e profissionais habilitados para evitar tais complicações, mas também para tomar as medidas necessárias, no caso de ocorrerem.

Riscos para o grupo de pacientes com doença de Crohn: Não há riscos adicionais ao da cirurgia à qual o participante será submetido, pois os fragmentos de intestino e de tecido adiposo mesenterial serão retirados da peça cirúrgica após a sua ressecção. Não se realizará nenhum procedimento específico para este estudo.

#### BENEFÍCIOS

Não há benefícios diretos aos participantes da pesquisa.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

EMENDA 02:

Os documentos alterados na presente emenda foram:

1. PROJETO DETALHADO – versão 02:

Razão principal para alteração: Inclusão de novo assistente de pesquisa, nova aluna de doutorado Karine Steigleder; acrescentar novo objetivo; atualizar o cronograma.

2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

- TCLE controle adiposo: versão 4.
- TCLE controle mucosa intestinal: versão 4.
- TCLE pacientes: versão 4.

Razão principal para alteração: Incorporar as alterações do projeto detalhado.

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

# COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.435.522

## Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

## Recomendações:

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

## Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificados óbices éticos nesta emenda.

## Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

## Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1348884_E2.pdf	04/05/2019 07:44:42		Aceito
Outros	Carta_CEP.pdf	04/05/2019 07:41:34	Raquel Franco Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controle_adiposo_emenda_v4.pdf	04/05/2019 07:36:14	Raquel Franco Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controle_mucosa_intestinal_emenda_v4.pdf	04/05/2019 07:36:06	Raquel Franco Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pacientes_emenda_v4.pdf	04/05/2019 07:35:45	Raquel Franco Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_emenda_2.pdf	04/05/2019 07:34:33	Raquel Franco Leal	Aceito

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

# COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.435.522

Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_2017.pdf	29/03/2018 07:41:43	Raquel Franco Leal	Aceito
Outros	MTA.pdf	26/01/2018 09:36:06	Raquel Franco Leal	Aceito
Parecer Anterior	Aprovacao_CEP_2009.pdf	24/01/2018 22:20:07	Raquel Franco Leal	Aceito
Parecer Anterior	Aprovacao_CEP_2014.pdf	24/01/2018 22:19:26	Raquel Franco Leal	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2348965.pdf	24/01/2018 22:18:17	Raquel Franco Leal	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Regulamento_Biorrepositorio.pdf	22/01/2018 18:28:42	Raquel Franco Leal	Aceito

## Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 05 de Julho de 2019

---

**Assinado por:**  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br