

Campinas, 16 de março de 2022

Assunto: Declaração de Ética

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, área de concentração Pesquisa Clínica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Prezados,

Declaro que o meu projeto de pesquisa envolve seres humanos de forma direta e, portanto, nos termos da Resolução CNS/MS nº 466/12, submeti o meu projeto de pesquisa para apreciação ética junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp, o qual emitiu seu parecer aprovado e redirecionou, através da Plataforma Brasil, para aprovação do CEP INVESTIGA – Institutos de Pesquisa, que também emitiu seu parecer aprovado. Declaro ainda que somente iniciei o estudo após a aprovação pelo sistema CEP/CONEP.

Anexo a este documento estão o parecer aprovado do CEP da Unicamp para o projeto de pesquisa (Anexo 1), para a emenda ao projeto de pesquisa (Anexo 2) e também o parecer aprovado do CEP INVESTIGA – Institutos de Pesquisa (Anexo 3).

Atenciosamente,

Jessica Meulman

Jessica Meulman

Aluna de Mestrado em Ciências Médicas (Pesquisa Clínica)

Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Anexo 1



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da influência de polimorfismos nos genes do citocromo P450 e no gene ABCB1 na farmacocinética de Cloridrato de Trazodona.

Pesquisador: Eder de Carvalho Pincinato

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 39774320.0.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.521.772

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil. **Resumo:** A depressão é uma doença que tem atingido milhões de pessoas ao redor do mundo, afetando substancialmente a saúde mental e física dos indivíduos, podendo até levar ao suicídio. É fundamental que o diagnóstico seja adequado e que o tratamento seja devidamente acompanhado por profissionais da saúde. Além do tratamento psicológico, existem diversas opções para o tratamento farmacológico dessa doença, entre elas pode-se citar o fármaco Cloridrato de Trazodona, um antidepressivo atípico indicado para o tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, no tratamento da depressão maior e da dor associada à neuropatia diabética ou outros tipos de dores crônicas. Por ser um substrato do citocromo P450, família 3A4 (CYP3A4), o fármaco cloridrato de trazodona está sujeito a muitos fatores que podem alterar sua concentração plasmática, já que o citocromo P450 desempenha um papel essencial no metabolismo de muitos medicamentos e xenobióticos. Sabe-se que existem polimorfismos gênicos nessa superfamília de proteínas, que também podem contribuir para as diferenças farmacocinéticas entre os indivíduos. Concentrações elevadas do fármaco são prejudiciais pelos efeitos tóxicos e por causarem mais eventos adversos, enquanto baixas concentrações são prejudiciais por não garantirem o efeito antidepressivo desejado ao paciente. Deste modo, é

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.521.772

importante que seja avaliada a influência de polimorfismos na resposta terapêutica para que sejam realizados ajustes de dose individualizados, melhorando assim a adesão ao tratamento e também a qualidade de vida dos pacientes. Nesse presente projeto, serão avaliados como os polimorfismos nos genes do citocromo P450 e no gene ABCB1 influenciam a farmacocinética de Cloridrato de Trazodona, após a administração em dose única de um comprimido de liberação prolongada em voluntários saudáveis submetidos a um estudo de bioequivalência.

INTRODUÇÃO De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mais de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão atualmente, o equivalente a 4,4% da população mundial. Essa desordem mental é caracterizada por grande sentimento de tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa, baixa autoestima, problemas com sono e/ou apetite, sensação de cansaço e dificuldade de concentração. Pode ocorrer de forma crônica ou de forma recorrente, prejudicando substancialmente a performance de um indivíduo no trabalho, na escola e/ou na vida pessoal. No seu mais grave estado, pode levar o indivíduo a cometer suicídio (WHO, 2017). O diagnóstico da depressão é feito clinicamente, após avaliação completa da história do paciente e do seu estado mental. A avaliação e classificação do tipo de depressão e transtorno mental é importante pois irá guiar o tratamento adequado, sendo essencial para que se obtenha um desfecho clínico positivo. O tratamento geralmente envolve uma combinação de terapia psicológica e farmacológica, dependendo do tipo de depressão. De acordo com a Associação Brasileira de Psiquiatria o tratamento farmacológico é efetivo no tratamento agudo das depressões classificadas como moderadas e graves. Em estudos clínicos randomizados, observou-se que o índice de resposta em pacientes com intenção de tratamento variou entre 50% a 65%, enquanto nos pacientes do grupo placebo esse índice foi de 25 a 30% (FLECK et al., 2009). O Cloridrato de Trazodona é indicado no tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, no tratamento da depressão maior e da dor associada à neuropatia diabética ou outros tipos de dores crônicas (ANVISA, 2019a). É um fármaco derivado da triazolopiridina cujo mecanismo de ação não está ainda totalmente compreendido. Apesar de ser frequentemente considerada a classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, vários relatos mostraram que o fármaco está associado a outros mecanismos de ação, incluindo antagonismo nos subtipos de receptores serotonina 5-hidroxitriptofano (STAHL, 2009; ANVISA, 2019a). O Cloridrato de Trazodona também bloqueia os receptores α_1 -adrenérgicos e não apresenta efeito na recaptação de dopamina (SAIZ-RODRÍGUEZ et al., 2017). A dosagem usual prescrita de Cloridrato de Trazodona (comprimidos revestidos) é de 50 a 150 mg/dia dividida em 2 vezes ao dia ou administrada em dose única à noite. Essa dose pode ser aumentada em 50 mg/dia a cada 3 ou 4 dias se necessário e tolerado, sendo que a dose máxima não deve exceder 400 mg/dia em doses

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.521.772

divididas (ANVISA, 2019a). O Cloridrato de Trazodona também poder ser encontrado na forma de comprimidos de liberação prolongada cuja posologia recomendada é de 75 -150 mg em uma dose única à noite, antes de dormir. Nesse caso a dose máxima recomendada é de 150mg, duas vezes ao dia (ANVISA, 2019b). Na primeira semana de tratamento pode-se observar uma melhora nos sintomas depressivos, que se tornam ainda menos evidentes na segunda semana. Estudos indicam que 25% dos pacientes que respondem bem ao tratamento precisam de 2 a 4 semanas para observar uma melhora significativa nos sintomas (ANVISA, 2019a; ANVISA, 2019b). Casos de comportamentos e pensamentos suicidas foram relatados durante o tratamento ou logo após interrupção do tratamento com Cloridrato de Trazodona. Dentre as reações adversas mais comuns, ocorrendo em mais de 10% dos pacientes, pode-se citar sedação, cefaleia, tontura, fadiga, xerostomia e náusea. Alguns pacientes relataram perturbações psiquiátricas, como pensamento e/ou comportamento suicida, arritmias cardíacas, alterações no eletrocardiograma (prolongamento do segmento QT) e alguns homens relataram a ocorrência de priapismo (ANVISA, 2019a). A Trazodona é bem absorvida após a administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) uma hora após a administração de formulações de liberação imediata e quatro horas após administração de uma formulação de liberação prolongada. É amplamente metabolizada no fígado por hidroxilação, alquilação e N-oxidação. A formação de seu metabólito ativo m-chlorophenylpiperazine (mCPP) se dá principalmente por N-alquilação do nitrogênio piperazinil através do citocromo P450, família 3A4 (CYP3A4), indicando que a Trazodona é um substrato dessa isoforma. Sabe-se que há uma alta variabilidade das concentrações de CYP3A4 entre as pessoas, na escala de 5 a 20 vezes, e que essa isoforma do citocromo P450 é inibida e induzida por muitas drogas comumente usadas na prática clínica. Por ser um substrato do CYP3A4, a Trazodona está sujeita a muitos fatores que podem alterar sua concentração plasmática, podendo ser prejudicial ao paciente por causar mais eventos adversos ou por não atingir o efeito antidepressivo esperado (ANVISA, 2019b). A superfamília do citocromo CYP450 contém 57 genes funcionais e 58 pseudogenes, desempenhando um papel essencial no metabolismo de muitos medicamentos e xenobióticos. Polimorfismos na família CYP tem um impacto direto no metabolismo de fármacos, sendo que os polimorfismos nos genes da CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 são os mais frequentemente observados no metabolismo fase I, uma vez que quase 80% dos medicamentos em uso hoje são metabolizados por essas enzimas (ZHOU; LIU; CHOWBAY, 2009). Fenotipicamente, pode-se classificar a população em metabolizadores ultra-rápidos (UMs), metabolizadores rápidos (EMs), intermediários (IMs) e metabolizadores lentos (PMs), sendo que a distribuição das variações genéticas e fenótipos é correlacionado com a etnia do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.521.772

indivíduo (ZHOU; LIU; CHOWBAY, 2009; MIHARA et al., 1997). Um grupo de pesquisadores estudou a relação entre o genótipo da CYP2D6 com as concentrações em estado de equilíbrio (C_{ss}) de Trazodona e seu metabólito mCPP em um grupo de japoneses com depressão. Esperava-se que a atividade do CYP2D6 fosse significativamente diferente entre os grupos sem, com um ou dois alelos mutados, entretanto nem a C_{ss} de trazodona, nem de mCPP apresentou resultados significativamente diferentes entre os três grupos. A explicação mais plausível para esse resultado seria o envolvimento de outras enzimas, por exemplo, CYP3A4 e CYP1A2, no metabolismo destes compostos (MIHARA et al., 1997). Um estudo de bioequivalência realizado no Hospital Universitario de la Princesa na Espanha evidenciou que as mulheres apresentaram uma biodisponibilidade 20% menor e um clearance maior quando comparado aos homens, estabelecendo uma possível correlação com a maior atividade de CYP3A4 em mulheres (ANVISA, 2019b; SAIZ-RODRÍGUEZ et al., 2017). Nesse estudo, foram avaliados os efeitos do polimorfismo das enzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6 e no gene ABCB1 na farmacocinética de Cloridrato de Trazodona em indivíduos saudáveis. Foi observado que polimorfismos no gene ABCB1 afetaram diretamente a farmacocinética da Trazodona, e que os polimorfismos no CYP3A ou CYP2D6 não tiveram efeitos significativos na farmacocinética. Os polimorfismos do CYP2D6 e ABCB1 foram associados a maior incidência de tontura e intervalo QT prolongado, respectivamente. As reações adversas apresentadas foram maiores em indivíduos com menores concentrações de trazodona, sugerindo que seu metabólito mCPP poderia ser responsável por esses efeitos. O gene ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1) é responsável pela produção da glicoproteína P (P-gp), uma bomba de efluxo dependente de ATP que transporta uma ampla gama de compostos xenobióticos, bombeando-os para fora da célula no tecido em que é expresso. Por estar presente em órgãos como fígado, rins, intestino e barreira hematoencefálica, esse gene desempenha um importante papel na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. O polimorfismo no gene ABCB1 foi estudado por Saiz-Rodriguez e colaboradores em 4 antidepressivos (trazodona, sertralina, agomelatina e citalopram) e 4 antipsicóticos (aripirazol, quetiapina, olanzapina e risperidona) em voluntários saudáveis. Foi observado que indivíduos homocigóticos para o alelo T/T apresentaram valores menores para C_{máx}, área sob a curva (AUC) e tempo de meia vida para o fármaco Trazodona, além de um maior clearance do fármaco (SAIZ-RODRÍGUEZ et al., 2018). Como visto, a literatura científica ainda é controversa em relação à quais polimorfismos podem influenciar na metabolização do cloridrato de trazodona e novos estudos farmacogenéticos ainda se fazem necessários, associando-se com a farmacocinética do fármaco, a fim de buscar novos biomarcadores de toxicidade ou que possam ser utilizados para ajustes de dose individualizada do

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.521.772

tratamento, melhorando assim a adesão e a qualidade de vida de seus usuários. Hipótese: Têm-se como hipótese que os polimorfismos nos genes da CYP3A4, CYP3A5 e ABCB1 influenciarão a farmacocinética do medicamento cloridrato de trazodone, aplicado em dose única, em indivíduos saudáveis. Será coletado um tubo de sangue de aproximadamente 4mL, contendo o anticoagulante EDTA, dos participantes da pesquisa, após ciência e assinatura do TCLE. Após a coleta, 300 uL de sangue será utilizado para a extração e quantificação de DNA e armazenado em freezer a -20°C até a análise dos polimorfismos gênicos. Extração de DNA: O isolamento do DNA será realizado por procedimentos padronizados (Wizard® genomic DNA purification Kit, Promega). Após a última etapa de hidratação do DNA, as amostras serão armazenadas em geladeira para quantificação e determinação de pureza. A quantificação do DNA será realizada através do equipamento QuantiFluor® (TM) dsDNA System, Promega. A determinação da pureza do DNA será realizada por espectrofotometria, utilizando-se o equipamento NanoDrop® (NanoDrop Technologies Inc, Wilmington, DE, USA), e as amostras de DNA serão então armazenadas em freezer a temperatura de -20°C até a determinação dos polimorfismos. Genotipagem: Pesquisa dos polimorfismos CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T), será realizada pelo sistema de genotipagem TaqMan® Genotyping Assays [Life Technologies (Foster City, CA)]. A reação de PCR real-time será realizada utilizando uma placa de 96 poços, para o aparelho 7500 fast Real-Time PCR Systems (Applied Biosystems®, Foster City, CA, EUA). As condições dos ciclos térmicos consistem em um ciclo inicial de dois minutos a 60°C e de um ciclo de dez minutos a 95°C, seguido por 50 ciclos a 95°C por 15 segundos e 60°C por 90 segundos com um ciclo de extensão final de 60°C por um minuto. Análise Estatística - Genotipagem: As informações serão documentadas inicialmente em formulários padronizados e em seguida armazenados em planilha do Excel® periodicamente. Será realizada a análise descritiva com apresentação de frequências absolutas/percentuais para as variáveis categóricas e medidas de posição (média, mediana) e dispersão (desvio padrão, range) para as variáveis numéricas. A análise estatística será feita utilizando o Statistics Program for Social Science for Windows (SPSS® 16.0, SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) e o Statistics Analysis System for Windows (SAS® 9.2, SAS Institute Inc, Cary, NC, EUA). Será utilizada a análise de variância para medidas repetidas (ANOVA for repeated measures), seguida do teste de perfil de contrastes, para analisar a evolução entre as avaliações (diferentes tempos dentro de um mesmo grupo). A correlação de Spearman será utilizada para avaliar a correlação entre os possíveis polimorfismos e a farmacocinética do medicamento, além de possíveis toxicidades induzidas pelo medicamento. Será realizado o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Diferentes genótipos para cada polimorfismo serão usados para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.521.772

formar grupos. O nível de significância adotado em todas as análises será de 5% ($p < 0,05$). Critério de Inclusão: Dentre os critérios de inclusão para participar do estudo estão: possuir boa condição de saúde ou estar sem doença significativa a critério médico, ser capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Critério de Exclusão: Dentre os critérios de exclusão estão: possuir sabidamente reação de hipersensibilidade ao Cloridrato de Trazodona ou a compostos quimicamente relacionados, possuir qualquer doença atual, aguda ou crônica, em acompanhamento ou tratamento, ser fumante ou possuir histórico de drogas, estar grávida ou em regime de amamentação ou apresentar resultado positivo para teste preliminar de drogas. Metodologia de Análise de Dados: As informações serão documentadas inicialmente em formulários padronizados e em seguida armazenados em planilha do Excel® periodicamente. Será realizada a análise descritiva com apresentação de frequências absolutas/percentuais para as variáveis categóricas e medidas de posição (média, mediana) e dispersão (desvio padrão, range) para as variáveis numéricas. A análise estatística será feita utilizando o Statistics Program for Social Science for Windows (SPSS® 16.0, SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) e o Statistics Analysis System for Windows (SAS® 9.2, SAS Institute Inc, Cary, NC, EUA). Será utilizada a análise de variância para medidas repetidas (ANOVA for repeated measures), seguida de teste de perfil de contrastes, para analisar a evolução entre as avaliações (diferentes tempos dentro de um mesmo grupo). A correlação de Spearman será utilizada para avaliar a correlação entre os possíveis polimorfismos e a farmacocinética do medicamento, além de possíveis toxicidades induzidas pelo medicamento. Será realizado o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Diferentes genótipos para cada polimorfismo serão usados para formar grupos. O nível de significância adotado em todas as análises será de 5% ($p < 0,05$). Desfecho Primário: Serão analisadas as influências dos polimorfismos estudados na farmacocinética do medicamento cloridrato de trazodona. Ou seja, a presença dos polimorfismos estará associada com maior ou menor eliminação do medicamento no organismo dos participantes do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Este projeto tem por objetivo primário avaliar a influência dos polimorfismos nos genes da CYP450 e ABCB1 na farmacocinética do medicamento cloridrato de trazodona em indivíduos saudáveis. Objetivo Secundário: Pretende-se avaliar: • A frequência dos polimorfismos CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T) nos participantes do estudo; • A farmacocinética do cloridrato de trazodona após administração de um comprimido de liberação prolongada em dose única, em voluntários saudáveis; • A influência dos polimorfismos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.521.772

CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1(rs2032583, rs1128503 e C3435T) na farmacocinética do cloridrato de trazodona, após administração de um comprimido de liberação prolongada em dose única.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos e podem ocorrer no momento da coleta de sangue. Algumas pessoas podem sentir, durante o procedimento, tontura e queda de pressão relacionada principalmente ao medo do procedimento, caso haja desmaio o profissional que está fazendo coleta é treinado para dar suporte necessário até o participante da pesquisa retomar a consciência. Após a retirada da agulha e dogarrote é colocado curativo, que para algumas pessoas pode dar alergia, recomenda-se a retirada do mesmo após 30 minutos. Ainda poderá ter hematoma local (manchas vermelhas ou roxas), que irá desaparecer em alguns dias.

Benefícios: Não há benefícios diretos previstos ao participante, porém, os resultados obtidos poderão contribuir para um melhor entendimento da influência dos polimorfismos gênicos na farmacocinética do medicamento cloridrato de trazodona, possibilitando diminuir os possíveis eventos adversos derivados do uso do medicamento, melhorar a adesão ao tratamento com antidepressivos, além de contribuir com a melhora na qualidade devida dos pacientes que fazem uso deste medicamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Aluno: Jessica Meulman Orientador: Eder de Carvalho Pincinato Nível: Mestrado Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas Linha de pesquisa/ Área de concentração: AJ – Pesquisa Clínica Ano: 2020.

Desenho:

Será realizado um estudo observacional analítico transversal, no qual serão analisadas as influências dos polimorfismos CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T) na farmacocinética do medicamento cloridrato de trazodona. Este projeto convidará os participantes de um estudo de bioequivalência com o medicamento cloridrato de trazodona, que conta com aproximadamente 15 voluntários saudáveis, com idade entre 18 e 50 anos e com o índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 29,9 Kg/m² e já possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, sob nº. CAAE: 30343520.9.0000.8098 e revisado com as informações do plano de contingência do COVID-19. Os participantes do estudo de bioequivalência serão convidados a participar deste estudo e após aceite e assinatura do TCLE, serão coletadas amostras de sangue uma única vez para a determinação dos polimorfismos das CYP3A4*22(rs35599367),

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.521.772

CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T). Os dados defarmacocinética serão compartilhados com o estudo de bioequivalência já aprovado pelo CEP, conformecarta de anuência anexada à esta submissão.

Tamanho da Amostra no Brasil: 15.

Serão utilizados dados demográficos e resultados laboratoriais de farmacocinética dos participantes do estudo de bioequivalência relativa/biodisponibilidade do medicamento cloridrato de trazodona, que foirealizado pela empresa CAEP - Centro Avançado de Estudos e Pesquisas LTDA. O estudo de bioequivalência possui aprovação do CEP INVITARE, sob nº CAAE: 30343520.9.0000.8098.

Centros Coparticipantes: CAEP - CENTRO AVANÇADO DE ESTUDOS E PESQUISAS LTDA.

CRONOGRAMA: Convocação dos participantes do estudo - coleta de sangue 02/11/2020 27/11/2020.

ORÇAMENTO: Análise dos polimorfismos de nucleotídeos únicos, por RT-PCR Custeio R\$ 30.000,00.

Justificativa:

As amostras de DNA obtidas à partir do sangue total dos participantes do estudo serão armazenadas em freezer a -20°C no Laboratório CliPhar (Clinical Pharmacy), vinculado à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNICAMP até a análise dos polimorfismos e depois serão descartadas, seguindo -se protocolo de descontaminação e descarte de material biológico.

Existe um projeto piloto de pesquisa desenvolvido por uma indústria farmacêutica, na qual minha aluna de mestrado trabalha, que avalia a biodisponibilidade do medicamento cloridrato de trazodona em 15 participantes voluntários. Este projeto passou por outro Comitê de Ética, foi aprovado e já foi finalizado (todos os documentos deste parecer já foram apresentados nas respostas anteriores);• O nosso projeto pretende resgatar os dados de bioequivalência obtidos pela indústria farmacêutica e recrutar novamente estes 15 pacientes para coleta de sangue e detecção de polimorfismos que podem influenciar no perfil de bioequivalência do medicamento;o A carta de anuência da indústria farmacêutica foi apresentada anteriormente e esta contida nos documentos da PB;o O pesquisador responsável pelo projeto da indústria está vinculado neste projeto, conforme solicitação anterior do parecerista;• Os dados destes polimorfismos não serão compartilhados com a indústria eserão utilizados apenas para a confecção do mestrado vinculado a este projeto e de artigos científicos oriundos desta pesquisa; Os dados obtidos com a análise

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.521.772

dos polimorfismos não acarretam na necessidade de aconselhamento genético ou qualquer outra intervenção necessária ao participante do estudo; O TCLE será modificado para que o participante deste estudo autorize a utilização dos dados de bioequivalência do estudo da indústria farmacêutica, além da coleta de sangue para a determinação dos polimorfismos.

O projeto de pesquisa em questão utilizará os mesmos pacientes de um estudo de bioequivalência, independente e desvinculado deste projeto, cujo objetivo é avaliar a farmacocinética do medicamento cloridrato de trazodona 150mg comprimidos de liberação prolongada, administrado em dose única em indivíduos saudáveis. O estudo de bioequivalência será realizado no centro de bioequivalência CAEP - Centro Avançado de Estudos e Pesquisas Ltda. e tem como pesquisador principal o Dr. José Pedrazzoli Júnior. O protocolo e TCLE deste estudo (CAEP 18.009.20) foram avaliados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Investiga Instituto de Pesquisas e aprovados, conforme parecer consubstanciado N^o 4.361.345. O projeto encaminhado ao CEP da UNICAMP consiste na avaliação da frequência dos polimorfismos CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T) nos participantes do estudo de bioequivalência referido acima, com o objetivo de avaliar a influência desses polimorfismos nos genes do citocromo P450 e no gene ABCB1, na farmacocinética de Cloridrato de Trazodona. Todas as etapas do projeto de pesquisa, apesar de independentes um do outro, estão sendo feitas em cooperação entre os pesquisadores José Pedrazzoli Júnior, Eder de Carvalho Pincinato e Jessica Meulman.

O material biológico será armazenado somente durante o período do estudo, ou seja, será descartado após a análise estatística do estudo de genotipagem. A fim de garantir a confidencialidade e sigilo das informações, apenas o centro de bioequivalência responsável pelo recrutamento terá conhecimento das informações pessoais do participante. Não serão compartilhados com os pesquisadores Eder de Carvalho Pincinato e Jessica Meulman dados que possam infringir a confidencialidade e sigilo dos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- - Informacao_CEPE_Eder.pdf 14/10/2020: lista de adesão adesões ao Programa de Pesquisador Colaborador de 24 de Abril de 2020. Vínculo do pesquisador.
- FR_cloridrato_Trazodona.pdf 06/10/2020 : folha de rosto - 15 participantes, patrocinar não se aplica.
- Carta_anuencia_CAEP.pdf 30/09/2020 14:37: declara ciência da coleta de material biológico dos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.521.772

participantes do estudo "Estudo piloto de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de Cloridrato de Trazodona". Documento de anuência para abordar os participantes do estudo bioequivalência com o medicamento cloridrato de trazodona.

- Eder_unicamp002.pdf 14/10/2020: termo de adesão do pesquisador colaborador.

- PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1800920.pdf 14/12/2020: aprovação do estudo piloto em questão de 26 de Outubro de 2020.

- TCLE_1800920_TRAZODONA_V1.pdf 14/12/2020.

Para a atual versão:

- carta_resposta_CEP_18_01_2021.pdf 19/01/2021 :responde as pendências.

- biorrepositorio_polimorfismos_cloridrato_trazodona20210118.pdf 18/01/2021: com recomendações.

- influencia_polimorfismos_CYP3A4_CYP3A5_ABCB1_farmacocinetica_trazodona_18_01_2021.pdf 18/01/2021: projeto completo.

Recomendações:

Regulamento do biorrepositório:não precisa descrever todo o processo de procedimentos operacionais. O item 5.e refere utilização da amostra em novas pesquisa; Já o item 7 declara que o material será descartado 1 ano após o término do mestrado. ENFATIZAMOS que para este estudo as amostras biológicas não poderão ser utilizadas para estudos futuros, conforme TCLE.

1- Não e adequado o termo doação de material , doador, doado. Deve ser conceder / concedeu pois o participante pode requerer sua devolução.

2- TCLE: as assinaturas devem estar na mesma página. Adequar formatação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em consideração ao parecer anterior, pesquisador:

- apresenta carta resposta ao CEP comentado as pendências e ainda uma nota de esclarecimento,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.521.772

- cujas informações foram incorporadas em Comentários e Considerações sobre a Pesquisa .
- apresenta documento de regulamentação de biorrepositório específico para o atual projeto.
 - apresenta TCLE para o grupo de participantes saudáveis.

Conclusão: após esclarecimentos o projeto é considerado aprovado.

ENTRETANTO existem 2 recomendações que precisam ser adequadas no TCLE antes da coleta de dados.

1- Não é adequado o termo doação de material , doador, doado. Deve ser conceder / concedeu pois o participante pode requerer sua devolução.

2- TCLE: as assinaturas devem estar na mesma página. Adequar formatação.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 4.521.772

- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais semestrais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1639335.pdf	19/01/2021 16:27:50		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta_resposta_CEP_18_01_2021.pdf	19/01/2021 16:27:04	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_coleta_amostras_genotipagem_versao_3_18_01_2021.pdf	18/01/2021 16:55:14	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio_polimorfismos_cloridrato_trazodona20210118.pdf	18/01/2021 16:46:37	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	influenca_polimorfismos_CYP3A4_CYP3A5_ABCB1_farmacocinetica_trazodona_18_01_2021.pdf	18/01/2021 16:28:21	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1800920.pdf	14/12/2020 15:29:50	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Outros	TCLE_1800920_TRAZODONA_V1.pdf	14/12/2020 15:08:16	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Outros	Informacao_CEPE_Eder.pdf	14/10/2020 11:55:39	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Outros	Eder_unicamp002.pdf	14/10/2020 11:52:56	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Folha de Rosto	FR_cloridrato_Trazodona.pdf	06/10/2020	Eder de Carvalho	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.521.772

Folha de Rosto	FR_cloridrato_Trazodona.pdf	14:58:18	Pincinato	Aceito
Declaração de concordância	Carta_anuencia_CAEP.pdf	30/09/2020 14:37:07	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 03 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo 2

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da influência de polimorfismos nos genes do citocromo P450 e no gene ABCB1 na farmacocinética de Cloridrato de Trazodona.

Pesquisador: Eder de Carvalho Pincinato

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 39774320.0.0000.5404

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.015.865

Apresentação do Projeto:

Solicitação de emenda ao projeto original.

Segundo o documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1771622_E1.pdf 08/06/2021:

Justificativa da Emenda:

Solicito emenda ao protocolo de pesquisa, aprovado por este CEP, para convocação e inclusão de novos participantes de pesquisa, com o intuito de aumentar o número de participantes no projeto e torná-lo mais robusto.

Alterações:

Será realizado um estudo de bioequivalência com aproximadamente 100 voluntários sadios, com idade entre 18 e 50 anos e com o índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 29,9 Kg/m², divididos em dois grupos: 50 participantes em jejum e 50 participantes alimentados.

2- Você já fez parte do estudo de bioequivalência em Novembro de 2020, que avaliou a bioequivalência do medicamento cloridrato de trazodona e por este motivo você está sendo convidado a participar deste novo estudo. A proposta deste novo estudo é avaliar os polimorfismos CYP3A4*22, CYP3A5*3 e ABCB1 nos participantes do estudo de bioequivalência.

Você está participando de um estudo de bioequivalência com o medicamento cloridrato de trazodona e por este motivo está sendo convidado a participar deste novo estudo, cuja proposta é

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 5.015.865

avaliar os polimorfismos

CYP3A4*22, CYP3A5*3 e ABCB1 nos participantes do estudo de bioequivalência.

3- Os resultados obtidos nessa análise serão comparados com os resultados de farmacocinética e farmacodinâmica obtidos no estudo de bioequivalência que você participou em Novembro de 2020, se você permitir.

Os resultados obtidos nessa análise serão comparados com os resultados obtidos no estudo de bioequivalência que você está participando, se você permitir.

4-

() Dou minha permissão ao pesquisador para utilizar os resultados obtidos no estudo de bioequivalência que eu estou participando.

() Não dou permissão ao pesquisador para utilizar os resultados obtidos no estudo de bioequivalência que eu estou participando.

Objetivo da Pesquisa:

- A frequência dos polimorfismos CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T) nos participantes do estudo;
- A Influência dos polimorfismos CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T) na farmacocinética do cloridrato de trazodona, após administração de um comprimido de liberação prolongada em dose única.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

"Esta proposta de recrutamento dos participantes que já haviam realizado o estudo foi aprovada pelo CEP e, durante este processo, a indústria que estava realizando o projeto piloto de bioequivalência resolveu continuar com este estudo e está ampliando o número de novos participantes (n de aproximadamente 100 novos participantes), o que nos motivou a enviar a emenda, para aumentar o número de participantes e deixar nosso trabalho mais robusto."

Quanto aos participantes do estudo de bioequivalência anterior declara que ainda não foram inseridos : "Os participantes do estudo de novembro não foram coletados ainda, pois entramos em contato com alguns deles (até o momento) e tivemos resposta negativa para a nova convocação."

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 5.015.865

Quanto ao grupo de jejum, justifica:

"Qual a justificativa para os dois grupos de pesquisa (em jejum e não)?

RESPOSTA: O estudo de bioequivalência necessita realizar as análises com dois grupos de participantes, com e sem jejum e como estamos solicitando a participação destes mesmos participantes para o nosso estudo (conforme projeto já aprovado por este CEP), seguimos as mesmas recomendações. Para este projeto, não há influência do jejum na determinação dos polimorfismos, portanto, poderemos utilizar os participantes alocados em qualquer um dos grupos do estudo ampliado de bioequivalência."

Desenho e população do estudo

Será realizado um estudo de avaliação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) com 112 voluntários saudáveis, com idade acima de 18 anos, que participarão de um outro estudo de bioequivalência para avaliação da farmacocinética do medicamento cloridrato de trazodona (já aprovado pelo CEP INVESTIGA). Dentre os critérios de inclusão para participar do estudo estão: possuir boa condição de saúde ou estar sem doença significativa a critério médico, ser capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive dos riscos, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Dentre os critérios de exclusão estão: possuir qualquer doença atual, aguda ou crônica, em acompanhamento ou tratamento.

Será coletada uma amostra de sangue, de aproximadamente 4 mL, em qualquer momento durante a participação do estudo de bioequivalência acima referido, não havendo necessidade de jejum prévio. Os dados e materiais biológicos obtidos serão utilizados somente para fins determinados na referida pesquisa, mantendo a confidencialidade dos dados e resultados obtidos assegurada pelo acesso controlado de pessoas responsáveis a sua avaliação e execução.

Desenho e população do estudo

Será realizado um estudo de avaliação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) com 112 voluntários saudáveis, com idade acima de 18 anos, que participarão de um outro estudo de bioequivalência para avaliação da farmacocinética do medicamento cloridrato de trazodona (já aprovado pelo CEP INVESTIGA). Dentre os critérios de inclusão para participar do estudo estão: possuir boa condição de saúde ou estar sem doença significativa a critério médico, ser capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive dos riscos, o que vem a ser confirmado

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 5.015.865

mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Dentre os critérios de exclusão estão: possuir qualquer doença atual, aguda ou crônica, em acompanhamento ou tratamento. Será coletada uma amostra de sangue, de aproximadamente 4 mL, em qualquer momento durante a participação do estudo de bioequivalência acima referido, não havendo necessidade de jejum prévio.

Os dados e materiais biológicos obtidos serão utilizados somente para fins determinados na referida pesquisa, mantendo a confidencialidade dos dados e resultados obtidos assegurada pelo acesso controlado de pessoas responsáveis a sua avaliação e execução.

Coleta de sangue para análise de SNP: Setembro a Novembro/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para a presente versão:

- Carta_resposta_polimorfismo_trazodona_13_09_2021.pdf 13/09/2021: apresenta as respostas as pendências.
- influencia_polimorfismos_CYP3A4_CYP3A5_ABCB1_farmacocinetica_trazodona_09_09_2021.pdf: projeto completo com destaque nas alterações.

Recomendações:

A coleta de dados só pode ser iniciada após parecer de aprovação do sistema CEP/ CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclusão:

pesquisador responde adequadamente as pendências e adequa documentos necessários.

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o

Continuação do Parecer: 5.015.865

pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_177162	13/09/2021		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 5.015.865

Básicas do Projeto	_E1.pdf	15:11:15		Aceito
Outros	Carta_resposta_polimorfismo_trazodona_13_09_2021.pdf	13/09/2021 15:10:30	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	influencia_polimorfismos_CYP3A4_CYP3A5_ABCB1_farmacocinetica_trazodona_09_09_2021.pdf	09/09/2021 10:14:16	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_coleta_amostras_genotipagem_versao_4_0_CEP_unicamp.pdf	08/06/2021 19:28:28	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio_polimorfismos_cloridrato_trazodona20210118.pdf	18/01/2021 16:46:37	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Folha de Rosto	FR_cloridrato_Trazodona.pdf	06/10/2020 14:58:18	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Declaração de concordância	Carta_anuencia_CAEP.pdf	30/09/2020 14:37:07	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 03 de Outubro de 2021

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@unicamp.br

Anexo 3



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da influência de polimorfismos nos genes do citocromo P450 e no gene ABCB1 na farmacocinética de Cloridrato de Trazodona.

Pesquisador: Eder de Carvalho Pincinato

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 39774320.0.3001.5599

Instituição Proponente: CAEP - CENTRO AVANÇADO DE ESTUDOS E PESQUISAS LTDA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.811.903

Apresentação do Projeto:

Encaminhamento de resposta pendencia referente ao parecer de número 4.787.353.

A depressão é uma doença que atinge milhões de pessoas ao redor do mundo, afetando a saúde mental e física dos indivíduos, podendo levar ao suicídio. É fundamental que o diagnóstico seja adequado e que o tratamento seja devidamente acompanhado por profissionais da saúde. Dentre as opções de tratamento farmacológico pode-se citar o Cloridrato de Trazodona, um antidepressivo atípico indicado para o tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, no tratamento da depressão maior e da dor associada à neuropatia diabética ou outros tipos de dores crônicas. Por ser um substrato do CYP3A4, o fármaco está sujeito a muitos fatores que podem alterar sua concentração plasmática, já que o citocromo P450 desempenha um papel essencial no metabolismo de muitos medicamentos e xenobióticos. Existem polimorfismos gênicos nessa superfamília de proteínas, que também podem contribuir para as diferenças farmacocinéticas entre os indivíduos. Concentrações elevadas do fármaco são prejudiciais pelos efeitos tóxicos e por causarem mais eventos adversos, enquanto baixas concentrações não garantem o efeito antidepressivo desejado. Deste modo, é importante que seja avaliada a influência de polimorfismos na resposta terapêutica para que sejam realizados ajustes de dose individualizados, melhorando assim a adesão ao tratamento e também a qualidade de vida dos pacientes. Nesse presente projeto, serão avaliados como os polimorfismos nos genes do citocromo

Endereço: Av. Dr. Romeu Tórtima, 739

Bairro: JARDIM SANTA GENEVRA II (BARAO

CEP: 13.084-791

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3517-6830

E-mail: cep_investiga@grupoinvestiga.com.br

Continuação do Parecer: 4.811.903

P450 e no gene ABCB1 influenciam a farmacocinética de Cloridrato de Trazodona, após a administração em dose única de um comprimido de liberação prolongada em voluntários sadios submetidos a um estudo de bioequivalência.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos

Objetivo Geral Este projeto tem por objetivo geral avaliar a influência dos polimorfismos nos genes da CYP450 e ABCB1 na farmacocinética do medicamento cloridrato de trazodona em indivíduos saudáveis. Objetivos Específicos Pretende-se avaliar: • A frequência dos polimorfismos CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T) nos participantes do estudo; • A farmacocinética do cloridrato de trazodona após administração de um comprimido de liberação prolongada em dose única, em voluntários saudáveis; • A Influência dos polimorfismos CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T) na farmacocinética do cloridrato de trazodona, após administração de um comprimido de liberação prolongada em dose única.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Do TCLE:

DESCONFORTOS E RISCOS A retirada de sangue é um procedimento seguro e será realizada por uma equipe altamente capacitada e treinada, através de punção de veia de um dos de seus braços. No momento da coleta será colocado um garrote em seu braço, o qual faz uma leve pressão e pode causar algum desconforto. Após colocação do garrote o local onde será inserida a agulha será limpo com álcool, no momento que a agulha é inserida pode ocasionar uma dor no local, passageira. Nesse momento o tubo de sangue é inserido e a amostra é coletada. Algumas pessoas podem sentir, durante o procedimento, tontura e queda de pressão relacionada principalmente ao medo do procedimento, caso haja desmaio o profissional que está fazendo coleta é treinado para dar o suporte necessário até o participante da pesquisa retomar a consciência. Após a retirada da agulha e do garrote é colocado curativo, que para algumas pessoas pode dar alergia, recomenda-se a retirada do mesmo após 30 minutos. Ainda poderá aparecer uma mancha vermelha ou roxa no local, que irá desaparecer em alguns dias.

Endereço: Av. Dr. Romeu Tórtima, 739

Bairro: JARDIM SANTA GENEBRA II (BARAO

CEP: 13.084-791

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3517-6830

E-mail: cep_investiga@grupoinvestiga.com.br

Continuação do Parecer: 4.811.903

BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE

Não há benefícios diretos previstos ao participante, porém, aceitando participar da pesquisa você contribuirá com um estudo que poderá no futuro melhorar a adesão ao tratamento com antidepressivos e também a qualidade de vida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Materiais e Métodos Desenho e população do estudo Será realizado um estudo de bioequivalência piloto com aproximadamente 112 voluntários sadios, com idade entre 18 e 50 anos e com o índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 29,9 Kg/m², divididos em dois grupos: 56 participantes em jejum e 56 participantes alimentados. Dentre os critérios de inclusão para participar do estudo estão: possuir boa condição de saúde ou estar sem doença significativa a critério médico, ser capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e eventos adversos, agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e deve concordar na utilização de método contraceptivo seguro. Dentre os critérios de exclusão estão: possuir sabidamente reação de hipersensibilidade ao Cloridrato de Trazodona ou a compostos quimicamente relacionados, possuir qualquer doença atual, aguda ou crônica, em acompanhamento ou tratamento, ser fumante ou possuir histórico de drogas, estar grávida ou em regime de amamentação ou deseja engravidar durante o período do estudo ou apresentar resultado positivo para teste preliminar de drogas. O estudo de bioequivalência será monocêntrico, aberto, cruzado, com dois períodos, com administração oral em dose única, nos quais os participantes da pesquisa receberão em um período o produto referência (Donaren® Retard) contendo 150mg de Cloridrato de Trazodona em comprimidos de liberação prolongada e após um washout de 7 dias, receberão uma formulação teste contendo 150mg de Cloridrato de Trazodona em comprimidos de liberação prolongada. Para a avaliação farmacocinética, serão utilizados apenas os dados do produto referência (Donaren® Retard). Serão coletadas amostras de sangue nos seguintes tempos: -01:00 (basal) antes e 00:30 / 01:00 / 01:30 / 02:00 / 02:30 / 03:00 / 03:20 / 03:40 / 04:00 / 04:20 / 04:40 / 05:00 / 05:30 / 06:00 / 08:00 / 10:00 / 12:00 / 24:00 / 36:00 / 48:00 / 72:00 horas após a administração da medicação. Para análise, por período serão coletadas 22 amostras de sangue de 4,9 mL de cada participante da pesquisa. As concentrações em plasma de trazodona serão quantificadas por método analítico específico e validado baseado em cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS) ou outro detector, a critério do laboratório analítico. As amostras serão coletadas utilizando EDTA como anticoagulante e os tubos serão revestidos para bloqueio de luz devido à fotossensibilidade da molécula e posteriormente serão

Endereço: Av. Dr. Romeu Tórtima, 739**Bairro:** JARDIM SANTA GENEVRA II (BARAO)**CEP:** 13.084-791**UF:** SP**Município:** CAMPINAS**Telefone:** (19)3517-6830**E-mail:** cep_investiga@grupoinvestiga.com.br

Continuação do Parecer: 4.811.903

armazenadas em ultrafreezers à -70°C . O protocolo do estudo de bioequivalência será elaborado e conduzido de acordo com os padrões estabelecidos pelas Diretrizes do ICH para Boas Práticas Clínicas GCP/ICH – (ICH, 2016), Documento das Américas (GT/BPC, 2005) e todos os requerimentos regulatórios aplicáveis. Os dados e materiais biológicos obtidos serão utilizados somente para fins determinados na referida pesquisa, mantendo a confidencialidade dos dados e resultados obtidos assegurada pelo acesso controlado de pessoas responsáveis a sua avaliação e execução. Este protocolo será devidamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa pelo centro de bioequivalência que conduzirá o estudo. Extração de DNA Previamente ao estudo de bioequivalência, serão coletados 4 mL de sangue de cada voluntário, em tubos contendo EDTA como anticoagulante, que serão utilizados para extração de DNA e posterior genotipagem. O isolamento do DNA será realizado por procedimentos padronizados (Wizard® genomic DNA purification Kit, Promega). Após a última etapa de hidratação do DNA, as amostras serão armazenadas em geladeira para quantificação e determinação de pureza. A quantificação do DNA será realizada através do equipamento QuantiFluor® (TM) dsDNA System, Promega. A determinação da pureza do DNA será realizada por espectrofotometria, utilizando-se o equipamento NanoDrop® (NanoDrop Technologies Inc, Wilmington, DE, USA), e as amostras de DNA serão então armazenadas em freezer a temperatura de -20°C até a determinação dos polimorfismos. Genotipagem A pesquisa dos polimorfismos CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs76746), ABCB1 (rs2032583, rs1128503 e C3435T), será realizada pelo sistema de genotipagem TaqMan® Genotyping Assays [Life Technologies (Foster City, CA)]. A reação de PCR real-time será realizada utilizando uma placa de 96 poços, para o aparelho 7500 fast Real-Time PCR Systems (Applied Biosystems®, Foster City, CA, EUA). As condições dos ciclos térmicos consistem em um ciclo inicial de dois minutos a 60°C e de um ciclo de dez minutos a 95°C , seguido por 50 ciclos a 95°C por 15 segundos e 60°C por 90 segundos com um ciclo de extensão final de 60°C por um minuto. Análise Estatística - Genotipagem As informações serão documentadas inicialmente em formulários padronizados e em seguida armazenados em planilha do Excel® periodicamente. Será realizada a análise descritiva com apresentação de frequências absolutas/percentuais para as variáveis categóricas e medidas de posição (média, mediana) e dispersão (desvio padrão, range) para as variáveis numéricas. A análise estatística será feita utilizando o Statistics Program for Social Science for Windows (SPSS® 16.0, SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) e o Statistics Analysis System for Windows (SAS® 9.2, SAS Institute Inc, Cary, NC, EUA). Será utilizada a análise de variância para medidas repetidas (ANOVA for repeated measures), seguida do teste de perfil de contrastes, para analisar a evolução entre as avaliações (diferentes tempos dentro de um mesmo grupo). A

Endereço: Av. Dr. Romeu Tórtima, 739**Bairro:** JARDIM SANTA GENEVRA II (BARAO**CEP:** 13.084-791**UF:** SP**Município:** CAMPINAS**Telefone:** (19)3517-6830**E-mail:** cep_investiga@grupoinvestiga.com.br

Continuação do Parecer: 4.811.903

correlação de Spearman será utilizada para avaliar a correlação entre os possíveis polimorfismos e a farmacocinética do medicamento, além de possíveis toxicidades induzidas pelo medicamento. Será realizado o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Diferentes genótipos para cada polimorfismo serão usados para formar grupos. O nível de significância adotado em todas as análises será de 5% ($p < 0,05$).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados ao CEP inicialmente os documentos:

- TCLE_coleta_amstras_genotipagem_versao_3_18_01_2021
- biorrepositorio_polimorfismos_cloridrato_trazodona20210118
- influencia_polimorfismos_CYP3A4_CYP3A5_ABCB1_farmacocinetica_trazodona_18_01_2021
- PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1800920
- TCLE_1800920_TRAZODONA_V1
- Informacao_CEPE_Eder
- Eder_unicamp002.pdf

Para atendimento de pendência (1) foram apresentados:

- Resposta_parecer_investiga
- TCLE_coleta_amstras_genotipagem_vs_4_0.

Para atendimento de pendência (2) foram apresentados:

- Carta_resposta_polimorfismo_trazodona_CEP_Investiga
 - TermoAnuenciaCAEPassinado.pdf 2
 - TCLE_coleta_amstras_genotipagem_versao_4_1_CEP_Investiga.
 - DeclaracaoBiorrepositorioVersao2
 - influencia_polimorfismos_CYP3A4_CYP3A5_ABCB1_farmacocinetica_trazodona_INVESTIGA
- DOCUMENTOS POSTADOS EM 21/06/2021

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PARA ATENDIMENTO DAS PENDÊNCIAS RELACIONADAS AOS PARECERES ANTERIORES de números 4.627.767 e 4.787.353:

Endereço: Av. Dr. Romeu Tórtima, 739

Bairro: JARDIM SANTA GENEBRA II (BARAO

CEP: 13.084-791

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3517-6830

E-mail: cep_investiga@grupoinvestiga.com.br

Continuação do Parecer: 4.811.903

Resposta do pesquisador: "As alterações no Projeto e no TCLE foram realizadas e estamos inserindo um novo documento de anuência do CAEP, no qual estão descritos os procedimentos de coleta e armazenamento no CAEP e transporte do material biológico e armazenamento para a Unicamp. O documento sobre o biorrepositório também foi adequado, inserindo as informações de coleta no CAEP".

Considerando o exposto na "Carta_resposta_polimorfismo_trazodona_CEP_Investiga.pdf 21/06/2021" e considerando explicação adequada ao participante de pesquisa no TCLE (TCLE_coleta_amostras_genotipagem_versao_4_1_CEP_Investiga) consideramos as pendências atendidas.

Em atendimento à Resolução CNS nº 466/2012, deverão ser encaminhados ao CEP os relatórios parciais e final da pesquisa, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1697974.pdf	21/06/2021 12:24:24		Aceito
Outros	Carta_resposta_polimorfismo_trazodona_CEP_Investiga.pdf	21/06/2021 12:22:09	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Declaração de concordância	TermoAnuenciaCAEPAssinado.pdf	21/06/2021 12:21:10	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_coleta_amostras_genotipagem_versao_4_1_CEP_Investiga.pdf	21/06/2021 12:20:47	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DeclaracaoBiorrepositorioVersao2.pdf	21/06/2021 12:20:13	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	influencia_polimorfismos_CYP3A4_CYP3A5_ABCB1_farmacocinetica_trazodona_INVESTIGA.pdf	21/06/2021 12:19:30	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_parecer_investiga.pdf	21/05/2021 16:43:26	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_coleta_amostras_genotipagem_versao_3_18_01_2021.pdf	18/01/2021 16:55:14	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito

Endereço: Av. Dr. Romeu Tórtima, 739

Bairro: JARDIM SANTA GENEVRA II (BARAO

CEP: 13.084-791

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3517-6830

E-mail: cep_investiga@grupoinvestiga.com.br

Continuação do Parecer: 4.811.903

Justificativa de Ausência	TCLE_coleta_amostras_genotipagem_versao 3 18 01 2021.pdf	18/01/2021 16:55:14	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio_polimorfismos_cloridrato_trazodona20210118.pdf	18/01/2021 16:46:37	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	influencia_polimorfismos_CYP3A4_CYP3A5_ABCB1_farmacocinetica_trazodona_18_01_2021.pdf	18/01/2021 16:28:21	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1800920.pdf	14/12/2020 15:29:50	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Outros	TCLE_1800920_TRAZODONA_V1.pdf	14/12/2020 15:08:16	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Outros	Informacao_CEPE_Eder.pdf	14/10/2020 11:55:39	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito
Outros	Eder_unicamp002.pdf	14/10/2020 11:52:56	Eder de Carvalho Pincinato	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 28 de Junho de 2021

Assinado por:
Cristiana Madjarof
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dr. Romeu Tórtima, 739**Bairro:** JARDIM SANTA GENEVRA II (BARAO**CEP:** 13.084-791**UF:** SP**Município:** CAMPINAS**Telefone:** (19)3517-6830**E-mail:** cep_investiga@grupoinvestiga.com.br