



UNICAMP - CAMPUS  
CAMPINAS



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Busca por variantes no gene DHX37 em pacientes com Disgenesia Gonadal Parcial 46,XY e Síndrome de Regressão Testicular

**Pesquisador:** HELENA FABBRI SCALLET

**Área Temática:** Genética Humana:

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

**Versão:** 4

**CAAE:** 28855720.0.0000.5404

**Instituição Proponente:** Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.130.152

#### **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: As condições que apresentam desenvolvimento genital e/ou gonadal incompleto ou desordenado levando a uma discordância entre o sexo genético, gonadal e fenotípico do indivíduo afetado são classificadas como Distúrbios da Diferenciação do Sexo (DDS). Dentre eles, a disgenesia gonadal (DG) se refere a um conjunto de anormalidades em indivíduos que apresentam gônadas disgenéticas por falhas em genes envolvidos no processo de desenvolvimento gonadal embrionário. Até o momento, os genes que apresentam uma maior frequência de mutações associados ao quadro de DG 46,XY, são o SRY, o NR5A1 e o MAP3K1, entretanto, juntos, eles explicam apenas cerca de 40% dos casos. Recentemente, três grupos de pesquisa independentes identificaram variações patogênicas no gene DHX37 o qual não havia sido associado anteriormente a nenhuma forma de DDS e o relacionaram à disgenesia gonadal (DG) e à síndrome de regressão testicular (SRT). Este gene codifica a DEAH-box RNA helicase da família das RNA helicases, que são enzimas envolvidas nos processos de transcrição, splicing, degradação, entre outros. A enzima DHX37 é expressa nos fibroblastos, nas células endoteliais e epiteliais 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: 4.130.152

epidídimo e nos testículos fetais e adultos, especialmente nas células de Leydig. Apenas dez variantes foram descritas no gene DHX37 em uma frequência relativamente alta em pacientes com DG 46,XY e SRT, sugerindo uma forte relação com DDS. Desta maneira, o objetivo deste trabalho será a triagem molecular do gene DHX37 em uma amostra de 20 pacientes com DDS 46,XY com Disgenesia Gonadal Parcial e SRT em busca de variantes que possam se correlacionar com fenótipo apresentado por esses pacientes. Metodologia Proposta: Serão desenhados primers específicos para todos os 27 éxons do gene DHX37, parte das regiões intrônicas (para verificação da região de splicing) e as regiões 5' e 3' flanquadoras. Os fragmentos de interesse serão amplificados pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e purificados em gel de agarose com o kit Wizard SV Gel and PCR Clean-UP System (Promega). Estas amostras serão quantificadas usando o Nanodrop 8000 - Multi-Sample Micro-Volume UV-Vis Spectrophotometer (Thermo Scientific, USA) e então sequenciadas. O sequenciamento será realizado em placas de 96 amostras utilizando-se o BigDye™ Terminator Cycle Sequencing Kit V3.1 Ready Reaction (ABI PRISM/Life Technologies, USA). Após as reações de sequenciamento, as placas serão purificadas e lidas no sequenciador automático ABI3500xL genetic analyzer (Applied Biosystems®). As sequências obtidas serão analisadas e comparadas com as sequências de referência do gene DHX37 (NM\_032656.4) contida no site [www.esembl.org](http://www.esembl.org), com o auxílio dos programas Chromas v. 2.6 e CLC Sequence Viewer.

**INTRODUÇÃO 1.1. Desenvolvimento Sexual Normal e os Distúrbios da Diferenciação do Sexo** A fase do desenvolvimento sexual em mamíferos é de extrema importância para garantir a continuidade da diversidade genética entre as espécies [Arboleda et al., 2015]. Em humanos, esse processo pode ser dividido principalmente em duas etapas: a determinação sexual e a diferenciação sexual. A determinação sexual ocorre no momento da fecundação, e é estabelecida pelo sexo cromossômico, levando à formação de um indivíduo do sexo masculino ou feminino; isso irá resultar na diferenciação das gônadas bipotentes em testículos, na presença do cromossomo Y, ou em ovários, na ausência desse cromossomo. Ainda nessa fase, ocorre a expressão do gene SRY, localizado no cromossomo Y, que irá iniciar a cascata de expressão gênica dentro das células de Sertoli, levando à diferenciação morfológica dos testículos. Já na fase da diferenciação sexual ocorre a resposta aos hormônios produzidos pelas gônadas, com os testículos secretando testosterona e diidrotestosterona, responsáveis por virilizar a genitália externa e manter os ductos de Wolff, além do hormônio anti-muleriano (AHM), que fará com que os ductos de Müller (precursores das estruturas genitais internas femininas) regredam; por outro lado, na ausência de secreção destes hormônios pelos ovários, ocorrerá a diferenciação dos dutos de Müller nos genitais internos femininos [Arboleda et al., 2015; Maciel-

**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



Guerra & Guerra Júnior, 2019; Mello et al., 2011]. Se alguma etapa desse processo for interrompida ou modificada, haverá falha no desenvolvimento das gônadas ou na ação da síntese de hormônios, levando aos Distúrbios da Diferenciação do Sexo [Arboleda et al., 2015]. O termo Distúrbio da Diferenciação do Sexo (DDS) caracteriza-se pelo desenvolvimento genital ou gonadal incompleto ou desordenado, levando a uma discordância entre o sexo genético, gonadal e fenotípico do indivíduo afetado [Lee et al., 2006; Hughes, 2008]. A incidência desses distúrbios é de um em cada 4.500 - 5.5000 nascimentos, porém esse número não é exato, uma vez que apenas uma pequena porção desses pacientes procuram por assistência médica [Lee et al., 2016]. Entre os DDS 46,XY, a disgenesia gonadal refere-se a um conjunto de anormalidades em indivíduos que apresentam gônadas disgenéticas por falhas em genes envolvidos no processo de desenvolvimento gonadal. Dentre o espectro das disgenesias gonadais, duas formas foram recentemente associadas às variações patogênicas no gene que será alvo de estudo neste projeto, o DHX37. A primeira delas é a disgenesia gonadal parcial (DGP), que é caracterizada pelo cariótipo 46,XY sem mosaicismo, diferentes graus de ambiguidade genital, gônada não palpável uni ou bilateralmente e gonadotrofinas elevadas com testosterona normal ou diminuída durante a minipuberdade ou na fase puberal [Maciel-Guerra & Guerra Júnior, 2019]. O segundo, é a Síndrome de Regressão Testicular (SRT), que também ocorre em pacientes com cariótipos 46,XY, na presença de genitália ambígua ou micropênis, com anomalias na formação dos dutos seminiais e falta de tecido gonadal uni ou bilateralmente [Pirgon & Dündar, 2012]. Diversos genes participam do processo de diferenciação e determinação sexual em humanos (Figura 1). Para a formação dos testículos em indivíduos 46,XY, além do gene SRY, outros apresentam um papel fundamental, como é o caso do SOX9, que juntamente com o SRY, atua na diferenciação e proliferação das células de Sertoli. O gene NR5A1 também age em conjunto com esses dois genes, e os três são fundamentais para a determinação testicular; além disso nas células precursoras de Sertoli, este interage com GATA4, e ambos regulam a expressão do SRY [Biason- Lauber, 2010]. Outros genes também estão envolvidos na diferenciação testicular, e podem levar a DDS 46,XY, como exemplo cita-se: o NROB1 (também conhecido como DAX1), localizado no cromossomo X, que quando duplicado leva à disgenesia gonadal e fenótipo feminino; os DMTR1 e DMRT2, relacionados aos fenótipos de disgenesia gonadal e genitália ambígua; o ZFPM2 (também conhecido como FOG2), que atua juntamente com o GATA4, sendo fundamental no desenvolvimento testicular, e que também está associado à disgenesia gonadal; e, os DHH, WNT4 e RSPO1 que atuam nas vias de sinalização -catenina e MAP quinases do desenvolvimento testicular; mutações no gene DHH já foram descritas em alguns casos de disgenesia gonadal pura.

**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: 4.130.152

Além de outros como: MAMLD1, CBX2, ATRX [Arboleda et al., 2015]. Até o momento, os genes mais frequentemente associados ao quadro de DG 46,XY, são o SRY, o NR5A1 e o MAP3K1, entretanto, juntos, eles não explicam nem 40% dos casos [Bashamboo & McElreavey, 2016]. Variantes patogênicas em outros genes como SOX9, GATA4, DMRT1, DHH, NR0B1, entre outros, também já foram relatados em casos de DG, entretanto determinar a etiologia na maioria dos casos ainda é um grande desafio. 1.2. O gene DHX37 Recentemente, três grupos independentes de pesquisa [Buonocore et al., 2019; da Silva et al., 2019; McElreavey et al., 2019] encontraram variantes patogênicas no gene DHX37 e as associaram a duas formas de DG, a DGP e a SRT. Esse gene codifica uma RNA helicase pertencente à família DEAH-box. RNA helicases são enzimas essenciais para o metabolismo de mRNAs, com domínios bastante conservados e atuam em diferentes processos, como transcrição, splicing, mRNA decay, tradução, entre outros [Bourgeois et al., 2016]. Variantes identificadas nas RNA helicases estão geralmente associadas com ribossomopatias, sendo algumas delas responsáveis por quadros de cirrose em criança (MIM 607456), infertilidade e câncer de ovários (MIM 300508) e Síndrome de Bowen–Conradi (MIM 211180) [Sondalle & Baserga, 2014]. A descoberta de variantes neste gene associadas a DDS abriu uma nova janela de investigação molecular para esses casos. O gene DHX37 (DEAH BOX POLYPEPTIDE 37, OMIM \* 617362), está localizado no braço longo do cromossomo 12 (região 24.31), é formado por 27 éxons distribuídos em uma região genômica de cerca de 42 kb. Codifica a RNA helicase DHX37 (NP\_116045). Esta enzima contém 1157 aminoácidos com quatro domínios principais: C-terminal domain, helicase-associated 2 domain, N-terminal domain, oligonucleotide/oligosaccharidelike domain. Dentro desses domínios, existem motivos bastante conservados responsáveis pela ligação e quebra do ATP (RecA1 e RecA2), ligação com ácidos nucleicos e interação com nucleotídeos [Sloan & Bohnsack, 2019; Buonocore et al., 2019]. A RNA helicase DHX37 é expressa durante a determinação e desenvolvimento dos testículos durante a infância, e na fase adulta, ela se expressa em diversos tecidos, como nos fibroblastos, nas células endoteliais e epiteliais do epidídimo e nos testículos especialmente nas células de Leydig (Figura 2). Estudos mostraram que a expressão de DHX37 em humanos é maior em células cancerígenas testiculares do que em outros tecidos, sugerindo que esta enzima esteja relacionada com a regulação do processo de proliferação celular em testículos [da Silva et al., 2019; Uhlen et al., 2017]. Outro trabalho envolvendo experimentos em zebrafish com uma variante no gene Dhx37 demonstraram que este gene está envolvido no processo de splicing do transcrito primário do RNA (pré-mRNA), com especificidade para algumas linhagens celulares [Hirata et al., 2013]; segundo pesquisadores isso poderia sugerir que algumas formas de DDS 46,XY causadas por

**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: 4.130.152

anormalidades no desenvolvimento inicial do testículo, podem ser consideradas como uma forma de ribossomopatia [McElreavey et al., 2019]. Entretanto o exato mecanismo que explica como uma variante em uma RNA helicase está associada a diferentes fenótipos em humanos ainda é desconhecido. Artigos publicados em 2019 relataram pela primeira vez a associação de variantes patogênicas no gene DHX37 com casos de DDS. Até o momento foram descritas apenas dez alterações em apenas três trabalhos publicados (Tabela 1). McElreavey e colaboradores [McElreavey et al., 2019] estudaram 145 indivíduos de um grupo de DDS 46,XY e encontraram seis variantes patogênicas em 13 pacientes, sete diagnosticados com DG 46,XY, dois classificados como DDS 46,XY e quatro com SRT. Da Silva et al. [da Silva et al., 2019], relataram quatro variantes em 17 casos também de DG e SRT de um grupo de 87 pacientes DDS 46,XY, evidenciando uma frequência de variações putativamente patogênicas em 19% dos casos. O último trabalho publicado foi por Buonocore e colaboradores [Buonocore et al., 2019], descrevendo duas variações patogênicas em quatro casos de DGP de um grupo de 25 pacientes. As dez variantes foram descritas em heterozigose, herdadas da mãe, do pai ou de novo, indicando um padrão de herança autossômico dominante com penetrância incompleta. Metodologia de Análise de Dados: Leitura do sequenciamento do DNA de cada paciente, comparando com a sequência de referência. Desfecho Primário: Identificar variantes patogênicas que possam explicar o fenótipo dos pacientes.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

A busca por genes candidatos associados a casos de DDS 46,XY tem aumentado significativamente com as técnicas de sequenciamento massivo.

Porém a maioria dos casos ainda possuem um diagnóstico elusivo. Sendo assim os objetivos desse projeto são:

- Triagem molecular do gene DHX37 em pacientes com DGP 46,XY e SRT;
- Estimar a frequência de mutações no gene DHX37 nos casos estudados, estabelecendo uma correlação genótipo-fenótipo.
- Confirmar a associação deste gene como um novo candidato relacionado a DDS 46,XY.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há riscos previsíveis, além do risco de identificação. Para evitar que isso ocorra, as amostras serão codificadas apenas por números e a chave de ligação entre números e nomes de pacientes será armazenada em programa de computador protegido por senha, garantindo assim o sigilo a respeito da identificação de cada indivíduo.

**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: 4.130.152

**Benefícios:**

Este estudo propõe buscar mutações no gene DHX37 para possível diagnóstico molecular preciso, com objetivo exclusivamente científico. Não haverá benefícios diretos para os pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Aluno: Felipe Rodrigues de Oliveira

Orientadora: Dra. Helena Fabbri-Scaliet, CBMEG-UNICAMP

Equipe:

Prof. Dr. Gil Guerra Júnior, FCM-UNICAMP

Profa. Dra. Maricilda Palandi de Mello, CBMEG-UNICAMP

Local de execução:

Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética, UNICAMP

O pesquisador responsável pelo projeto original, onde as amostras foram coletadas, é membro da equipe deste projeto; o que justifica a tramitação das amostras de um biorrepositório para outro.

Tamanho da Amostra no Brasil: 20

os prontuários dos pacientes poderão ser revisados para obtenção de maiores informações sobre a parte clínica dos indivíduos estudados.

CRONOGRAMA: Reações de Sequenciamento 06/04/2020 31/08/2020.

ORÇAMENTO: R\$ 9.500,00. Sem patrocinador.

Solicita sigilo da íntegra do projeto de pesquisa: Por 3 anos.

Projeto completo: Projeto\_IC\_DHX37\_Final.pdf 29/01/2020:

Casuística

Serão estudados 20 pacientes classificados com DGP 46,XY ou SRT com etiologia indefinida, encaminhados do Grupo Interdisciplinar de Estudos dos Distúrbios da Diferenciação do Sexo (GIEDDS), do Hospital das Clínicas (HC) – UNICAMP. Os critérios de inclusão serão:

- Cariótipo 46,XY;
- Presença de genitália ambígua típica ou apenas micropênis;
- Ausência de mutação nos genes SRY e NR5A1.
- Ausência de gônadas ou presença de gônadas disgenéticas

Propõe dispensa do TCLE?

**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: 4.130.152

Sim

Justificativa:

O TCLE já assinado pelos pacientes do GIEDDS faz parte de um projeto, antigamente chamado “guardachuva”, com o título de “Avaliação interdisciplinar dos distúrbios da determinação e diferenciação do sexo”. A partir dele, foram coletadas diversas amostras de material genético que se encontram em nosso laboratório e possibilitaram o andamento de nossa pesquisa para diferentes genes associados a via de diferenciação sexual. Como grande parte desses pacientes ainda estão com o diagnóstico elusivo, quando surge na literatura algum novo gene candidato, buscamos triá-los, a fim de estabelecer uma correta correlação genótipo-fenótipo. Além disso, enfrentamos grande dificuldade em contatar a maioria dos pacientes, uma vez que estes não estão mais em tratamento e perderam o seguimento.

As amostras aqui analisadas já foram coletadas durante o projeto “guardachuva” intitulado “Avaliação interdisciplinar dos distúrbios da determinação e diferenciação do sexo” e todos os pacientes envolvidos já assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Estas amostras foram armazenadas em nosso laboratório e possibilitaram o andamento da pesquisa para diferentes genes associados a via de diferenciação sexual. Como grande parte desses pacientes ainda estão com o diagnóstico elusivo, a descrição do gene DHX37 como um novo gene candidato, possibilita a triagem destes indivíduos a fim de estabelecer uma correta correlação genótipo-fenótipo. O projeto já foi submetido para a Plataforma Brasil (processo CAAE 28855720.0.0000.5404) e está aguardando aprovação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Folha\_de\_rosto\_plBrasil.pdf 29/01/2020:patrocínio não se aplica, tamanho amostral de 20 participantes, assinado pela diretora do CBMEG.
- CEP\_GIEEDS\_2.pdf 03/02/2020 :parecer de aprovação de um projeto anterior CAEE0340.01.146.000-16.
- Termo\_de\_Adesao\_PPPD.pdf 03/02/2020 : trata-se de um "Termo de Adesão - Programa de Pesquisador de Pós-Doutorado" da pesquisadora, datado de março de 2019.
- Biorrepositorio\_DHX37.pdf 03/02/2020 : em nome do projeto de pesquisa, com pendências.

Para a presente versão:

- Carta\_resposta\_DHX37\_V3.pdf 22/06/2020:com resposta as pendências.

**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: 4.130.152

- Projeto\_IC\_DHX37\_Final\_PB.pdf 22/06/2020 : com destaque nas alterações.
- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1499917.pdf 22/06/2020 :
- Biorrepositorio\_plBrasil\_DHX37\_V4.pdf 22/06/2020 : com destaque nas alterações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após adequações e esclarecimentos o projeto é considerado 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 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 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”.

**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: 4.130.152

-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_1499917.pdf	22/06/2020 12:01:59		Aceito
Outros	Carta_resposta_DHX37_V3.pdf	22/06/2020 12:00:54	HELENA FABBRI SCALLET	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_IC_DHX37_Final_PB.pdf	22/06/2020 12:00:29	HELENA FABBRI SCALLET	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio_plBrasil_DHX37_V4.pdf	22/06/2020 11:57:33	HELENA FABBRI SCALLET	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_plBrasil.pdf	29/01/2020 09:38:50	HELENA FABBRI SCALLET	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 02 de Julho de 2020

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