



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Caracterização do tecido adiposo marrom de indivíduos diagnosticados com Lipodistrofia generalizada congênita em comparação com obesos dismetabólicos, obesos eumetabólicos e eutróficos eumetabólicos

Pesquisador: Lício Augusto Velloso

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 39037120.0.0000.5404

Instituição Proponente: FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - CEP/CHS

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.715.745

Apresentação do Projeto:

O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir do último parecer e dos dados e arquivos da última versão apresentada. Trata-se de SOLICITAÇÃO DE EMENDA (E2) AO PROTOCOLO originalmente aprovado em 15/03/2021, emendado (E1) em 17/02/2022, para inclusão de novo grupo de estudo, inclusão de nova instituição, inclusão de novo pesquisador, alterações diversas na metodologia e mudanças nos modelos de TCLE. O texto do parecer foi atualizado conforme a documentação apresentada. A solicitação está detalhadamente descrita ao final do parecer.

Introdução: O tecido adiposo marrom (BAT- do inglês brown adipose tissue) foi descrito pela primeira vez em 1551 por Conrad Gesner, permanecendo durante bastante tempo pouco explorado pela comunidade científica por se acreditar que sua única função era a termorregulação em neonatos, com posterior perda na idade adulta [1]. No entanto, em 2009 foi descrito que adultos apresentavam BAT funcional, a partir de então esse tecido ganhou destaque na literatura científica passando a ser estudado como possível alvo de novas abordagens terapêuticas para a obesidade e suas complicações metabólicas [2-5]. O BAT é encontrado principalmente nas axilas,

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: 5.715.745

áreas paravertebrais e perirrenais, sendo sua principal característica a presença de grande número de mitocôndrias ricas em proteínas desacopladoras 1 (UCP-1, do inglês: uncoupled proteins 1), que quando ativadas permitem a rápida dissipação de energia da cadeia transportadora de elétrons na forma de calor, exercendo, portanto, papel fundamental na regulação da termogênese [6,7]. Porém, atualmente acredita-se que a presença de UCP-1 não é uma característica exclusiva do BAT, sendo assim, nos últimos anos foi descrito que o tecido adiposo branco (WAT, do inglês white adipose tissue) é capaz de se diferenciar em tecido adiposo bege, em um processo denominado “browning”, em respostas a diferentes estímulos, sendo o principal a estimulação adrenérgica (exposição crônica ao frio e utilização de agonistas α -3 adrenérgicos), passando a expressar também UCP-1 [8]. Portanto, atualmente alguns autores relataram a presença tanto de adipócitos marrons quanto bege no BAT humano [9], sendo ambos descritos com atividade funcionante [10]. Considerando o tamanho maior do WAT em comparação com a BAT (especialmente em pessoas com obesidade), a ativação do “browning” no WAT pode constituir um alvo terapêutico atraente para a prevenção e tratamento da obesidade e suas complicações metabólicas. Dessa maneira, a ativação do browning em roedores através da superexpressão do domínio de PR contendo 16 (PRDM16) (fator de transcrição implicado no browning) foi capaz de proteger os animais da obesidade induzida por dieta e de suas consequências metabólicas, devendo ser agora esse assunto explorado futuramente por pesquisas clínicas [11,12]. Alguns fatores podem influenciar na atividade do BAT, dentre eles a obesidade e suas comorbidades. Dessa maneira, indivíduos magros possuem maior quantidade de BAT detectável quando comparados com indivíduos obesos, sendo o BAT inversamente correlacionado com a quantidade de tecido adiposo total, visceral e subcutâneo, sugerindo ligação entre o BAT e a obesidade [13,14,15]. A presença de complicações metabólicas como diabetes parece também se associar com a atividade do BAT, Blondin e colaboradores (2015) ao comparar a atividade do BAT entre indivíduos diabéticos e não diabéticos encontraram menor quantidade e atividade desse tecido [16]. Ademais, a ativação do BAT após a exposição ao frio parece favorecer a melhora da sensibilidade à ação da insulina em indivíduos diabéticos BAT+, sugerindo que ausência desse tecido pode estar associada com a maior susceptibilidade para o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes [17]. Devido sua capacidade de elevação da termogênese, o BAT vem sendo estudado como um tecido alvo contra a obesidade, apresentando uma relação inversa entre a sua presença e a obesidade [13,14]. A exposição ao frio foi demonstrada ser capaz de ativar o BAT e aumentar o gasto energético total [4], contribuindo para a redução da adiposidade quando realizado exposição crônica [18] sem elevação da ingestão alimentar [19], demonstrando que 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

Continuação do Parecer: 5.715.745

termogênese induzida pelo frio parece não ser acompanhada totalmente de mecanismos compensatórios, devendo futuramente ser melhor explorado a ativação do BAT a longo prazo sobre o metabolismo energético. A ativação da termogênese parece não ser a única função do BAT, sendo observadas também melhorias na homeostase da glicose [13,14] e no metabolismo lipídico [20,21]. Incrivelmente, assim como o WAT, o BAT também é capaz de secretar substâncias denominadas batocinas, que além de funções autócrinas e parácrinas podem exercer ações endócrinas, confirmando seu papel como um órgão secretório ativo. Nesse sentido, a FGF-21, uma das batocinas mais estudadas, quando liberadas após um estímulo termogênico pode ter como tecido alvo o coração exercendo efeito cardioprotetor podendo atenuar o remodelamento cardíaco hipertensivo, sugerindo o efeito do BAT sobre a saúde cardiovascular [22,23]. Além do coração, foi descrita também a ação do BAT sobre o músculo esquelético mediada pela miostatina, estando a diminuição dos seus níveis após o estímulo ao frio associadas ao favorecimento do crescimento muscular [24]. Em paralelo, outras batocinas desempenham funções locais relevantes, podendo destacar CXC-14, BMP-8b, NRG-4 e S-100b, que ao atuar sobre macrófagos, células vasculares e terminações nervosas simpáticas, respectivamente, favorecem o remodelamento do BAT melhorando sua capacidade termogênica após estímulos específicos [25-28]. Além disso, outros metabólitos também parecem influenciar na ativação e remodelamento do BAT, como os miRNAs plasmáticos, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e irisina. Os miRNAs são reguladores-chave de diversos processos biológicos, como proliferação e diferenciação, funcionando como reguladores negativos da expressão gênica. O estado de obesidade altera o perfil dos microRNAs circulantes em humanos e ratos [29-30] e evidências científicas vem demonstrando a associação do BAT com os microRNAs [31-32]. Um importante microRNA de expressão do BAT é o miR-92a. Foi demonstrado que a ativação in vitro e in vivo dos adipócitos marrons resultaram no aumento da liberação de exossomos [33]. A liberação dos exossomos pela ativação do BAT através do frio resulta num perfil único de miRNA, com baixos níveis de miR-92a, além disso, foi demonstrado que a inibição do miR-92a esteve relacionado com redução da obesidade e melhora dos níveis de colesterol e da tolerância a glicose [34]. Foi demonstrado, in vitro, que a superexpressão de miR-92a diminuiu a expressão de insulina em células INS-1 (linha celular de insulinoma de rato), através da desregulação da proteína de ligação ao trato de polipirimidina (PTBP1) [35-36]. Além disso, estudos vem demonstrando que anormalidades na composição e nos metabólitos da microbiota intestinal podem contribuir para o desbalanço na homeostase energética, incluindo efeitos negativos no metabolismo do tecido adiposo [37]. Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são ácidos orgânicos compostos de 1 a 6 carbonos produzidos a partir da fermentação das fibras

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: 5.715.745

alimentares pela microbiota intestinal, sendo absorvidos e metabolizados pelas células intestinais [38]. São considerados os principais metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, e os mais encontrados são acetato (C2), propionato (C3) e butirato (C4), que compõem de 90 a 95% de todos os AGCC presentes no cólon [39]. Estudos com animais [40] e humanos [41] vêm demonstrando que a suplementação oral de alguns AGCC pode ser eficaz no controle de peso corporal através de mecanismos que incluem a ativação do BAT [42] e o próprio escurecimento do tecido adiposo branco ou browning. Foi também demonstrado que o tratamento com AGCC reduziu o ganho de peso e a adiposidade corporal [43-44]. Por fim, Estudos vem apontando um potencial benefício do exercício físico na modulação e ativação do BAT [45-46]. Frente a contração muscular durante o exercício físico ocorre a liberação de um importante hormônio no musculo esquelético, a irisina. Trata-se de um hormônio que pode se ligar em diferentes receptores da superfície das células de vários órgãos, como no tecido adiposo, principalmente, favorecendo o seu “escurecimento (browning)” e também estimulando a biogênese mitocondrial e a termogênese, através do aumento da expressão de UCP-1 [45]. Devido essa influência na termogênese adaptativa, a irisina vem sendo amplamente investigada devido aos possíveis efeitos antiobesidade e antidiabéticos que este hormônio pode ter [47]. Foi demonstrado que a irisina facilita a absorção de glicose pelo músculo esquelético, melhora a captação de glicose hepática e também o metabolismo lipídico, possuindo efeito positivo sob condições de hiperlipidemia e hiperglicemia, causadas, principalmente pela obesidade e síndrome metabólica. No tecido adiposo branco, a irisina parece estimular o “browning” (escurecimento) nos adipócitos brancos e também a termogênese, através da ativação da UCP-1 [48], enquanto que o bloqueio da ação da irisina apresentou redução da expressão de UCP-1 e aumento da adipogênese na obesidade [49-50]. Por fim, em estudo conduzido por Shoukry, et al [51], foi demonstrado que os níveis séricos de irisina estiveram aumentados nos indivíduos obesos não diabéticos comparado ao grupo obeso diabético. Em resumo, as evidências científicas atuais indicam que a atividade do BAT parece estar associada com um perfil metabólico saudável, provavelmente devido a sua ação sobre a termogênese, metabolismo glicídico e lipídico e sistema cardiovascular, podendo a secreção de batocinas, miRNAs, irisina e AGCC contribuir para esses fatores. Porém, atualmente pouco se sabe sobre a função e a regulação dessas substâncias, devendo as pesquisas futuras irem em direção para uma melhor compreensão dos seus efeitos sobre os tecidos alvos, para quem sabe futuramente com o melhor entendimento desse tecido possam ser propostas novas opções terapêuticas contra a obesidade e suas complicações.

1.2. Tecido adiposo marrom e lipodistrofias

As síndromes das lipodistrofias generalizadas congênitas (LGC) são um grupo de doenças raras de caráter

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: 5.715.745

autossômico recessivo, que se apresentam em quatro tipos, conforme exposto no quadro 01 [52-55]. Os tipos 1 e 2 são os mais prevalentes, sendo a Síndrome de Barnadelli-Seip (tipo 2) a forma mais grave entre os tipos de apresentação. Apesar dos diferentes tipos apresentarem algumas características clínicas distintas devido as diferentes mutações encontradas, o quadro clínico é bem semelhante, sendo a ausência quase total de tecido adiposo branco juntamente com baixas concentrações séricas de leptina a principal característica observada desde o nascimento ou na infância [56]. Concomitante a perda de tecido adiposo, os pacientes acometidos pela LGC cursam com algumas complicações metabólicas decorrente do tecido adiposo disfuncional, dentre elas: resistência à insulina com posterior evolução para diabetes melitus tipo 2 geralmente difícil controle mesmo com a utilização de anti-diabéticos orais e insulina [56-57]; hipertriglicidemia [58]; e elevação das concentrações séricas de ácidos graxos livres favorecendo a deposição anormal de lipídios em regiões ectópicas como o fígado contribuindo para o desenvolvimento da esteatose hepática [58-59]. O gene Bsc1-2, que está deficiente em alguns casos de lipodistrofias congênitas, parece exercer funções importantes para a regulação da lipólise no tecido adiposo, metabolismo e balanço energético corporal. Nesse sentido, um estudo em roedores que utilizou animais knockout para esse gene demonstrou aumento da lipólise mediada pela via AMPc/PKA além de maior oxidação lipídica levando a diminuição de gordura corporal, sendo essas alterações posteriormente compensadas com a expressão reduzida do receptor adrenérgico B3 (ADRB3). Ademais, os autores encontraram que os camundongos com deleção do gene Bsc1-2 apresentaram resistência à insulina bem como esteatose hepática, sugerindo possível contribuição do gene em questão para o surgimento dessas complicações metabólicas [60]. A relação entre a Síndrome de Barardinelli-Seip e o tecido adiposo marrom é pouco explorada, porém algumas associações em modelo experimental já foram descritas, por exemplo, já foi encontrado alta expressão do gene Bsc1-2, um dos genes envolvidos na fisiopatologia dessa síndrome, no BAT de camundongos bem como uma perda de massa adipocitária marrom nos animais com deleção do gene em questão [61-65]. Além disso, sabe-se que a deleção de Bsc1-2 leva a ativação da via AMPc/PKA, sinalização importante para a ativação da termogênese por meio do sistema nervoso simpático, induzindo também o escurecimento dos adipócitos brancos (do inglês "browning"). [60-66]. Apesar de ter sido descrito o efeito positivo da deleção da proteína Bsc1-2 no processo de browning, alguns estudos recentes demonstraram que a exclusão desse gene pode ter efeitos negativos sobre o BAT. Dessa maneira, Zhou e colaboradores ao utilizar de animais knockout para o gene BSCL-2, modelo utilizado experimentalmente para induzir a lipodistrofia congênita e a resistência severa à insulina, demonstraram que a falta de Bsc1-2 levava a ativação prematura do BAT devido ao

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: 5.715.745

aumento exacerbado da lipólise mediado pela sinalização da via AMPc/PKA, trazendo como consequência a redução da massa adipocitária marrom bem como a diminuição do seu conteúdo lipídico durante o processo de formação da gordura marrom. Os autores também observaram que essa superativação da via AMPc/PKA ativou a apoptose em resposta ao processo inflamatório contribuindo diretamente para a atrofia do BAT [67]. Corroborando com esses achados, o mesmo grupo de pesquisadores posteriormente demonstraram que a ativação exacerbada da via AMPc/PKA devido a deleção de Bsc1-2 contribuiu para a ativação da necroptose, resultando em perda de massa adipocitária marrom, principalmente durante a exposição ao frio, sugerindo a importância dessa proteína para a melhor resposta após o insulto termogênico [68]. Os dados descritos acima em conjunto sugerem que apesar das poucas informações disponíveis com relação ao possível efeito da Síndrome de Barardinelli Seip sobre o BAT, acredita-se que gene Bsc1-2 exerça algum controle sobre a massa adipocitária marrom. Dessa maneira, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas visando a modulação da via AMPc/PKA pode contribuir para a regulação da atividade do BAT, devendo esse assunto ser melhor explorado por estudos experimentais e clínicos. No entanto, os estudos clínicos que avaliam o tecido adiposo marrom de pacientes com algum tipo de lipodistrofia são raros. Desse modo, Kosmiski e colaboradores (2011) avaliaram se os pacientes com lipodistrofia decorrente da Síndrome da Imunodeficiência apresentariam alguma atividade de BAT, sendo o único estudo a avaliar a possível presença de BAT nesse grupo de doenças. Como resultado, o exame de PET-CT não demonstrou a presença de gordura marrom ativa, porém fatores como limitação do tamanho amostral e a média de idade entre 50-60 anos dos participantes, podem justificar os resultados encontrados, visto que a diminuição da atividade do BAT ocorre com o avançar da idade, devendo esse assunto ser avaliado por estudos futuros [69]. Por outro lado, até o momento não foi realizado nenhuma pesquisa clínica com o objetivo de avaliar a atividade do BAT em pacientes com o diagnóstico da Síndrome de Barardinelli-Seip, devendo esse assunto ser melhor explorado futuramente, principalmente por pesquisas clínicas bem desenhadas.

DELINEAMENTO DA PESQUISA: Trata-se de estudo clínico transversal, observacional, que avaliará 270 participantes adultos distribuídos nos seguintes grupos: obeso dismetabólico (n=60), obeso eumetabólico (n=60), lipodistrofia generalizada congênita (n=50), lipodistrofia parcial familiar (n=40) e eutróficos eumetabólicos (n=60). Objetivo: Verificar a existência de BAT na LGC e na LPF. Metodologia: Estudo com delineamento transversal com n amostral de 270 voluntários alocados nos seguintes grupos: 1) obeso dismetabólico (n=60), 2) obeso eumetabólico (n=60), 3) eutrófico

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: 5.715.745

eumetabólico, 4) lipodistrofia generalizada congênita (n=50) e 5) lipodistrofia parcial familiar (n=40). O grupo LCG será recrutado no Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (HUOL-UFRN) e no Hospital Universitário Walter Cantídeo da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC), o grupo LPF será recrutado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto (HCFMUSP-RB) enquanto que os demais grupos serão coletados na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. A avaliação do BAT será realizada por Termografia Infravermelha (todos os grupos) e Tomografia por Emissão de Pósitrons – Tomografia computadorizada com 18F-fluordesoxiglicose (FDG-PET/CT) (somente nos grupos LCG e FPL). A avaliação do BAT por termografia ocorrerá durante uma exposição ao frio por um período de 120 minutos, onde serão tiradas fotografias com a câmara termográfica em intervalos de 15 minutos com o intuito de verificar as mudanças de temperatura na região supraclavicular, sendo que nos grupos recrutados no HUOL-UFRN e HUWC-UFC essa avaliação será realizada somente em uma sub-amostra de participantes (5 participantes do HUOL e 5 participantes do HUWC). A avaliação da captação de glicose e o volume do BAT serão mensurados por FDG-PET/CT após uma exposição ao frio de 2 horas. Ademais, haverá avaliação da composição corporal (densitometria óssea e bioimpedância elétrica), aferição de medias antropométricas (peso, altura, circunferência da cintura e diâmetro abdominal sagital) além de análises bioquímicas (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulinemia de jejum, perfil lipídico e enzimas hepáticas) e das concentrações séricas de batocinas (NRG-4, S100-b, BMP-8b, FGF-21, CXC-14, miostatina, metrn1, adiponectina), e plasmáticas de micro-RNAs. Perspectivas: Com o presente estudo, espera-se investigar o comportamento do BAT na LGC e na LPF, buscando verificar possíveis associações da atividade desse tecido com as complicações metabólicas apresentadas. A relevância clínica dessa pesquisa está na possibilidade de trazer um novo foco terapêutico para o manejo dessa doença, caso seja observado a presença de BAT ativo acompanhada de melhorias metabólicas, abrindo portas para pesquisas futuras.

METODOLOGIA

Delineamento e local de realização: Será realizado um estudo de delineamento transversal. Os participantes serão categorizados em cinco grupos, conforme demonstrado na Figura 01:

A coleta de dados dos grupos 1 (obeso dismetabólico) e 2 (obeso eumetabólico) ocorrerá no ambulatório de Obesidade, localizado no Gastrocentro, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP), de atendimento multidisciplinar todas as terças-feiras das 08:00 ao 12:00

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: 5.715.745

A coleta de dados do grupo formado por pacientes com diagnóstico de LGC ocorrerá no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (HUOL – UFRN), e Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC – UFC), com a colaboração dos Professores Doutores Josivan Gomes de Lima e Renan Magalhães Motenegro Júnior, docentes da UFRN e UFC, respectivamente, sendo recrutados 25 pacientes em cada hospital (HUOL – UFRN e HUWC – UFC). O grupo de pacientes com Lipodistrofia parcial será recrutado no Ambulatório de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), em parceria com a médica Natalia Guidorizzi e com o Professor Doutor Francisco José Albuquerque. As avaliações propostas no grupo LCG e Lipodistrofia parcial familiar no presente projeto serão realizadas pela aluna de doutorado Maria Eduarda Martelli, que viajará para as cidades de Natal, Fortaleza e Ribeirão Preto para executar essa etapa da pesquisa e também pela equipe dos pesquisadores colaboradores do presente estudo. Vale ressaltar também que o presente projeto possui verba aprovada pelo Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão com recursos provenientes pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) para custear os gastos referentes a Amostra total n = 270 Obeso dismetabólico (n=60) Obeso eumetabólico (n=60) Eutrófico eumetabólico (n=60) LGC (n=50) Lipodistrofia Parcial Familiar (n=40) viagem da aluna acima mencionada para o nordeste (Natal e Fortaleza) e para Ribeirão Preto possibilitando assim a coleta de dados desse grupo de pacientes.

Por fim, o grupo eutrófico eumetabólico será recrutado entre os funcionários, docentes e pós-graduandos da FCM-UNICAMP.

Casuística e aspectos éticos Serão incluídos 270 pacientes divididos em 5 grupos, 60 participantes nos grupos obesos dismetabólicos, obesos eumetabólicos e eutróficos eumetabólicos; 50 participantes no grupo LCG e 40 participantes no lipodistrofia parcial, conforme descrito acima. Serão incluídos indivíduos com idade entre 20 e 40 anos. Com relação a distribuição por sexo, a amostra será composta por 60% de mulheres e 40% de homens, em conformidade com a proporção de homens e mulheres encontradas na doença lipodistrofia generalizada congênita

O grupo obeso dismetabólico será composto por pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 30 kg/m², de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) [70], com a presença dos seguintes parâmetros: pressão arterial sistólica 130 mmHg ou diastólica 85 mmHg, ou uso de medicação antihipertensiva; glicemia de jejum 110 mg/dl ou glicemia não de jejum 126 mg/dl, ou uso de hipoglicemiante oral; HDLcolesterol < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres ou uso de medicação para tratamento de baixos níveis de HDL;

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: 5.715.745

triglicérides 150 mg/dl ou em tratamento para hipertrigliceridemia; e diagnóstico de doença cardiovascular [71]. Por outro lado, o grupo obeso eumetabólico contará com a participação de pacientes com IMC maior que 30 kg/m², de acordo com os critérios da OMS [70], sem a presença de nenhuma das comorbidades descritas acima.

Com relação aos grupos LCG e lipodistrofia parcial familiar, 50 pacientes com diagnóstico de LGC serão recrutados no Ambulatório de Endocrinologia do HUOL-UFRN e no HUWC – UFC, enquanto que 40 pacientes com diagnóstico clínico e/ou molecular para lipodistrofia parcial familiar serão coletados no HCFMRP-USP.

O grupo eutrófico eumetabólico será composto por indivíduos com IMC entre 18,5 a 24,9 kg/m², de acordo com os critérios da OMS, sem a presença de nenhuma das complicações metabólicas descritas acima [70]. Os participantes eutróficos e obesos avaliados na UNICAMP sem LGC também serão classificados segundo o seu fenótipo metabólico e de adiposidade. Eles serão distribuídos igualmente entre os fenótipos: peso normal metabolicamente saudável (MHNW), obeso metabolicamente saudável (MHO) e obeso metabolicamente obeso (MUO).

Nessa classificação, para a definição de saúde metabólica, as voluntárias consideradas metabolicamente não saudáveis serão as que apresentarem síndrome metabólica, ou seja, tenha pelo menos três alterações metabólicas dentre as seguintes: circunferência da cintura superior a 88cm; presença de hipertensão arterial, com pressão arterial sistólica superior a 130mmHg e/ou pressão arterial diastólica superior a 85mmHg; glicemia de jejum superior a 110mg/dL ou diagnóstico de diabetes; triglicérides superior a 150mg/dL; HDL inferior a 50mg/dL [71]

Para todos os grupos os seguintes critérios de exclusão serão considerados: gravidez, tabagismo, uso de beta-bloqueadores ou agonistas b-adrenérgicos, consumo excessivo de álcool e perda de peso superior a 5% nos últimos 3 meses.

O projeto será submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas – CEP – UNICAMP, tendo seu início somente após a aprovação ética. Todos os pacientes lerão e assinarão o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), e somente serão avaliados os indivíduos que concordarem em participar da pesquisa. Por fim, todas as coletas e as análises realizadas serão registradas, resguardando a imagem dos participantes.

Anamnese: Será realizada uma anamnese clínica e nutricional, contendo questões sobre dados demográficos, sócio econômicos, hábitos de vida (prática de exercícios físicos, tabagismo, etilismo, hábitos de sono), antecedentes mórbidos pessoais e familiares, bem como relacionados a atividade física [72] (Anexo 01), ao cronótipo (73) (Anexo 02) e a ciclicidade do peso corporal (74-75) (Anexo 03) nos grupos obesos eumetabólicos, obesos dismetabólicos e eutróficos

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: 5.715.745

eumetabólicos. A amannese aplicada nos pacientes diagnosticados com lipodistrofia tanto parcial quanto total será composta por questões sobre dados demográficos, hábitos de vida (tabagismo, etilismo e prática de atividade física) e antecedentes pessoais e familiares.

Avaliação Antropométrica: Serão realizadas aferição de peso, altura, circunferência da cintura e diâmetro abdominal sagital. Cada parâmetro será aferido duas vezes, havendo diferença o valor médio entre as medidas será considerado. O peso será obtido em uma balança digital (precisão de 100g) e a estatura em estadiômetro de parede (precisão de 0,1 cm), utilizados para o cálculo do IMC. A circunferência da cintura será realizada com indivíduo ereto, usando uma fita métrica flexível e inelástica, localizada no ponto médio entre a costela e a crista ilíaca, sendo interpretados de acordo com a OMS (1998) [76-77]. A medida do diâmetro abdominal sagital será realizada com o indivíduo deitado utilizando o caliper abdominal portátil, que será colocado na região umbilical, valores > 21 cm será considerado como indicativo de resistência à insulina [78].

Avaliação da força de preensão palmar: Os grupos obesos dismetabólicos, obesos eumetabólicos e eutróficos eumetabólicos terão a força muscular avaliada pela medição da força de preensão palmar com a utilização do dinamômetro digital Gripwise. As avaliações serão realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana dos Terapeutas das Mãos, com os voluntários sentados em uma cadeira com a coluna ereta, pés no chão e joelhos flexionados a 90° graus; o ombro deverá estar em adução confortável para a realização da força, devendo o cotovelo estar flexionado a 90° e o antebraço em meia pronação e punho neutro com movimentos de até 30° graus de extensão. As aferições serão realizadas em triplicata na mão dominante com o braço suspenso no ar em intervalos de um minuto entre as medidas e será utilizado o valor médio entre as tentativas. No momento da avaliação o indivíduo será orientado a apertar o dinamômetro com a maior força possível por 3 segundos e depois soltar [79]

Avaliação da composição corporal: Os participantes realizarão o teste de bioimpedância para a avaliação corporal, sendo utilizado o equipamento Biodinamics 310. O teste de Bioimpedância será realizado seguindo o protocolo proposto por Lukaski e colaboradores em 1986 [80]. Além disso, os grupos também terão a composição corporal avaliada pelo teste de Densitometria Óssea (DXA), método padrão ouro para a avaliação da composição corporal, utilizando para isso o densitômetro de dupla emissão com fonte de raio-X (DXA Lunar, GE), o qual dispõe de software que permite avaliar os diferentes compartimentos corporais (massa muscular, massa de gordura periférica e visceral e densidade mineral óssea).

Avaliação Bioquímica e coleta de dados nos prontuários médicos: Os participantes terão uma amostra de sangue colhida por um profissional capacitado para a determinação dos seguintes

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1° 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: 5.715.745

marcadores: glicemia de jejum, mensurado pelo bioanalisador YSI 2700 (YSI Life Sciences, Yellow Spring, OH, USA); hemoglobina glicada mensurada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC); insulina, mensurado por ensaio imunométrico de quimioluminescência; perfil lipídico (triglicérides, colesterol total e frações), analisados por métodos calorimétricos e enzimáticos, com exceção do LDL-c que será calculado pela equação de Friedwald, creatinina, proteína C reativa (PCR), leptina e enzimas hepáticas (TGO, TGP e GGT). Ademais, será calculado o Índice HOMA-Ir (do inglês homeostatic model assesment), exame que mostra a resistência à insulina, a partir dos dados de insulinemia e glicemia de jejum, sendo considerados valores superiores a 2,7 indicativo de resistência à insulina para a população brasileira. [81]. As seguintes batocinas serão dosadas: neurogulina 4 (NRG-4), proteína. S100B, fator de crescimento fibroblasto 21 (FGF-21), adiponectina, miostatina, proteína morfogenética óssea (8MP-8b), ligante 14 de quimiocina CXC (CXC-14) e meteorin-like (METRNL) através da técnica ELISA, bem como a irisina sérica será dosada pelo mesmo método. As análises dos marcadores descritos serão realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Unicamp, pelo LIMED - FCMUNICAMP ou em serviço terceirizado.

Além disso, caso seja necessário poderão ser utilizados dados dos prontuários médicos, com o intuito de verificar o controle clínico das doenças apresentadas, sendo somente utilizado esses dados após a autorização dos participantes da pesquisa. Os dados dos prontuários médicos, caso utilizados, serão analisados garantindo a confidencialidade dos participantes, tendo acesso a esses dados somente os participantes do presente projeto. Os dados coletados serão codificados com o intuito de garantir a confidencialidade dos participantes.

Dosagem plasmática de miRNAs exossomais

Isolamento e caracterização das vesículas extracelulares: As vesículas extracelulares serão isoladas do plasma das voluntárias. Em resumo, serão coletadas amostras sanguíneas de todos os voluntários que serão processadas de acordo com o método descrito por Nair, et al [82]. Após isso, as amostras ficarão em repouso por 01 hora em temperatura ambiente para a preparação do plasma. O plasma será separado através da centrifugação a 20°C, 1,550xg por 20 minutos, diluído em volume igual de PBS (pH 7,4) e centrifugado a 2000xg por 30 minutos a 4°C. O fluido sobrenadante será então centrifugado novamente a 12000xg por 45 min. a 4°C. O fluido sobrenadante resultante será transferido para um tubo de ultracentrifugação e centrifugado a 100000xg durante 2 horas. O pellet será ressuspenso em PBS (10mL) e filtrado em filtro de 0,22 m e depois centrifugado novamente a 100000xg por 2 horas. As frações serão recolhidas manualmente de cima para baixo (com densidade crescente), diluídas em PBS e centrifugadas 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



UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 5.715.745

100000 por 2 horas a 4°C. Por fim, o pellet final, contendo as vesículas extracelulares será ressuspenso em 50 L de PBS. A densidade de cada fração será avaliada usando um controle de gradiente OptiPrep™ e determinando a absorbância a 244 nm. As frações contendo as vesículas (densidade de 1,12 a 1,19 g/mL) serão combinadas num único tubo e caracterizadas pela distribuição de tamanho, abundância de proteínas associadas a exossomos e morfologia de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Vesículas Extracelulares [83], usando a Análise de Rastreamento de Nanopartículas (NTA), análise de Western blot e citometria de fluxo, respectivamente.

Isolamento e sequenciamento do miRNA exosomal: Será realizado três pools abrangendo 20% da amostra com menor atividade do BAT e outros três pools abrangendo 20% da amostra com maior atividade do BAT para realizar o sequenciamento de miRNA e, posteriormente, os miRNAs serão isolados usando o reagente específico RNazol BD (MRC), seguindo as recomendações do fabricante, e quantificados utilizando equipamento NanoDrop ND-2000. Os circmiRNAs extraídos serão analisados por sequenciamento de nova geração no Laboratório Central para Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida da UNICAMP (LaCTAD). A qualidade das amostras será avaliada usando o Bioanalyzer (modelo 2100, Agilent) e a quantificação da expressão do microtranscriptoma será realizada por Kallisto.

Gene alvo e análise ontológica: Para análise dos dados será utilizado o p-valor ajustado (padj) de cada miRNA transcrito, o qual é calculado para múltiplos testes com o procedimento Benjamini-Hochberg, que controla proporção de hipóteses nulas H0 verdadeiras, entre as hipóteses nulas rejeitadas (FDR), minimizando possíveis erros. Para efeitos fenotípicos, serão considerados diferencialmente expressos de dois a três miRNA transcritos que apresentarem $padj < 0,05$ e modulação de pelo menos 2,5 vezes (up-regulated ou down-regulated) em relação ao controle, para então esses miRNAs mais representativos serem analisados em toda a amostra estudada. Para identificação das vias influenciadas serão realizados testes de bioinformática como estudo de enriquecimento de vias - utilizando plataformas que têm como base de dados o KEGG (vias moleculares) e o Ontológicos (processos biológicos), buscando possíveis relações entre os microtranscriptomas estudados. O isolamento das vesículas extracelulares e miRNAs e a validação dos miRNAs circulantes diferencialmente expressos será realizada no Laboratório de Biologia do Envelhecimento (LaBE), sob supervisão do Prof. Dr. Marcelo Mori e com colaboração da Profª Drª Adriana Torsoni do Laboratório de Distúrbios do Metabolismo (LABDME).

Dosagem plasmática de ácidos graxos de cadeia curta: A dosagem plasmática de ácidos graxos de cadeia curta ocorrerá somente nos grupos obesos dismetabólicos, obesos eumetabólicos e

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: 5.715.745

eutróficos eumetabólicos, não sendo realizada nos grupos LCG e lipodistrofia parcial familiar.

Serão analisados os três principais AGCC (acetato, propionato e butirato), além da concentração total de AGCC (somatório dos três principais AGCC) no sangue [84], através da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. Após realizada a coleta sanguínea, o sangue será dividido em alíquotas em criotubos e armazenado a -80°C . A dosagem dos AGCC será realizada no Laboratório de Genômica Nutricional (LaBGeN) da Faculdade de Ciências Aplicadas – FCA/UNICAMP, o qual já possui a padronização do método para quantificação desses metabólitos.

Avaliação do BAT por termografia infra-vermelha: O BAT será avaliado pela técnica de termografia infra-vermelha (TIV), tecnologia que a partir de uma foto consegue medir a temperatura corporal através da radiação infravermelha emitida pelo corpo. Para isso, será utilizada a câmara termográfica FLIR (FLIR Systems, Inc., Arlington, Virginia), que consegue detectar variações de temperatura no intervalo de -80°C a 89°C . A termografia será realizada em todos os participantes dos grupos coletados na UNICAMP (obesos dismetabólicos, obesos eumetabólicos, eutróficos eumetabólicos) e na USP (LPF) enquanto que no grupo LGC (coletados na UFRN e UFC) essa avaliação será realizada em uma subamostra de participantes (5 participantes da UFRN e 5 participantes da UFC).

Orientações para os participantes antes da realização do teste: Os participantes serão orientados a evitar banhos e uso de cosméticos/pomadas, cafeína, atividade física vigorosa, consumo de álcool e de grandes refeições por pelo menos 4 horas antes do teste, devido sua capacidade de alteração da temperatura da pele. Além disso, eles também receberão a orientação para estarem usando roupas leves de algodão no dia de realização do teste [85].

Procedimentos para a realização do teste TIV e forma de análise das termogramas: O teste será realizado seguindo o protocolo proposto por Moreira e colaboradores publicado em 2017 [85]. Para a realização do teste serão utilizadas duas salas. A primeira estará com o ar condicionado ligado com a temperatura de 28°C , onde os pacientes ficarão por 30 minutos, para que o período de aclimação seja atingido. Posteriormente, os participantes serão levados para uma sala com ar condicionado ligado a temperatura de 18°C , onde ficarão expostos ao frio por 120 minutos, com o objetivo de verificar a ativação do BAT. A capturação das imagens acontecerá em dois momentos: anteriormente (após 30 minutos de permanência na sala a 28°C) e posteriormente à exposição ao frio (a cada 30 minutos até atingir o período de 120 minutos na sala a 18°C), e será realizada com a câmara posicionada perpendicularmente à região supraclavicular (região próxima aos depósitos do BAT). Ademais, serão capturadas imagens da região peitoral, deltoide e esterno como controle [86]. As imagens serão analisadas através do software fornecido pela FLIR (FLIR

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: 5.715.745

Resarcher IR)

Avaliação do BAT por PET-CT: Os participantes dos grupos lipodistrofia familiar parcial e lipodostrofia generalizada congênita, também terão o BAT avaliado por Tomografia por Emissão de Pósitrons com Fluordeoxiglicose marcada com flúor 18 em combinação com tomografia computadorizada (18-FDG PET-CT), padrão ouro atual para a avaliação desse tecido, o qual será realizado de acordo com as recomendações do BARCIST 1.0. Assim sendo, o volume a atividade do BAT serão avaliados por 18-FDG PET-CT, após uma exposição ao frio com ar condicionado à 18° C durante 120 min. O protocolo ocorrerá da seguinte forma: após a primeira hora de exposição ao frio será injetado no voluntário 4.0MBq/kg de 18F-FDG, sendo que o participante ficará exposto ao frio por mais 1 hora, estando completa as 2 horas de exposição ao frio ocorrerá a transferência do sujeito para a sala de PET-CT, onde as imagens estáticas serão adquiridas e processados [87]

Os dados serão analisados pelo software Carimas 2.9 e a atividade do tecido será calculada como valor médio de captação padrão (SUV) estimado a partir das regiões de interesse (ROIs) desenhadas em planos transaxiais bilateralmente nas áreas supraclavicular, cervical e axilar. O valor médio entre as 2 medidas ajustado pelo peso corporal (SUV médio) será utilizado para as análise de dados, sendo considerados como BAT valores de SUV 1,5. A tomografia computadorizada é utilizada para referência anatômica, onde o intervalo de -190 a -10 Hounsfield Units (HU) é indicativo de tecido adiposo, sendo que no BAT é encontrado maior valor de HU em comparação com o tecido adiposo branco [87,88, 89].

Para a realização do PET-CT os participantes serão orientados a estarem vestindo roupas leves. Algumas recomendação devem ser seguidas, dentre elas: jejum de pelo menos 6 horas, não consumo de refeições ricas em gorduras bem como não realização de atividade física vigorosa nas 24 horas que antecedem o teste; não consumo de cafeína e capsinóides nas 48 horas anteriores ao exame; suspensão da utilização de metformina dois dias antes da realização do exame; e para os pacientes insulinizados não recebimento de insulina regular antes do scan. Por fim, a glicose plasmática deverá ser mensurada 3 horas antes da injeção radioativa, devendo idealmente estar < 7 mM, sendo o valor máximo aceitável de 11 mM. [87]

Com o intuito de evitar a ocorrência de tremor, os sujeitos serão questionados a cada 15 minutos durante todo o período de exposição ao frio sobre sensação, conforto e calafrios através da utilização de escalas validadas [90,91]. Em casos de inicio de tremor, será aumentado 1°C na temperatura da sala até quando houver cessação do temor, podendo a sala atingir no máximo 22°C [92]

Avaliação do consumo alimentar e das habilidades culinárias: O consumo alimentar será avaliado

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: 5.715.745

por meio da Escala de Avaliação da Qualidade da Dieta (ESQUADA), uma escala de qualidade da dieta composta por 25 questões voltadas para avaliar aspectos relacionados ao hábito alimentar frente as recomendações do Guia Alimentar para a População Brasileira, que inclui os hábitos de: tomar café da manhã; substituir refeições por lanches; cozinhar; e, comer frutas, hortaliças, cereais integrais e alimentos ultraprocessados, com aplicação da Teoria de Resposta ao Item. Este instrumento encontra-se validado para a população adulta jovem brasileira, ao final gera uma variável quantitativa contínua que mede a qualidade da dieta e possibilita, também, a categorização em 5 níveis de qualidade da dieta [93]. Como complemento, serão realizadas perguntas sobre o hábito de comer comida caseira e o hábito de cozinhar em casa, extraídas de um questionário recente desenvolvido e validado para este fim [94]. Na sequência, serão realizadas questões específicas relacionadas à frequência e à quantidade do consumo de frutas, verduras e legumes extraídas da pesquisa VIGITEL 2021 [95], conforme detalhado a seguir:

- Avaliação do consumo de frutas e hortaliças regularmente: “Em quantos dias da semana a Sra. costuma comer frutas?”, “Em quantos dias da semana a Sra. costuma tomar suco de frutas natural?” e “Em quantos dias da semana a Sra. costuma comer pelo menos um tipo de verdura ou legume (alface, tomate, couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha – não vale batata, mandioca ou inhame)?”

- Avaliação do consumo de frutas e hortaliças conforme recomendado (5 porções diárias): “Em quantos dias da semana, a Sra. costuma comer salada de alface e tomate ou salada de qualquer outra verdura ou legume cru?” e “Num dia comum, a Sra. come este tipo de salada: no almoço, no jantar ou no almoço e no jantar?”, “Em quantos dias da semana a Sra. costuma comer verdura ou legume cozido com a comida ou na sopa, por exemplo, couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha, sem contar batata, mandioca ou inhame?” e “Num dia comum, a Sra. come verdura ou legume cozido: no almoço, no jantar ou no almoço e no jantar?”, “Num dia comum, quantas copos a Sra. toma de suco de frutas natural?” e “Num dia comum, quantas vezes a Sra. come frutas?”

A avaliação das habilidades culinárias será realizada por meio da EHAPs- Escala de Habilidades Culinárias Domésticas da Atenção Primária à Saúde [95] desenvolvida e validada para a população brasileira [96].

As avaliações descritas acima ocorrerão somente nos grupos eutrófico eumetabólico, obeso eumetabólico e obeso dismetabólico.

Avaliação do metabolismo energético: Uma subamostra de 30 mulheres dos grupos eutrófico eumetabólico (n=10), obeso eumetabólico (n=10) e obeso dismetabólico (n=10), passará por avaliação do gasto energético de repouso antes da exposição ao calor e imediatamente ao final da

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: 5.715.745

exposição ao frio. O gasto energético de repouso (GER) e o quociente respiratório (QR) serão mensurados pelo teste de calorimetria indireta no equipamento VMAX 29 N Encore, com sistema canopy, segundo o protocolo proposto por Fullmer, et al. Para o cálculo do GER será levado em consideração apenas os últimos 20 minutos do teste de calorimetria indireta, considerando steady state, em que o coeficiente de variação foi inferior a 5% para todas as variáveis (O₂, CO₂ e QR). [97]

Forma de análise dos resultados: O banco de dados será construído usando o software IBM SPSS. Será realizado o Teste de Kolmogorov Smirnov para verificar a adesão das variáveis à curva de Gauss. As variáveis com distribuição normal serão apresentadas em média±desvio padrão, e as variáveis que não aderirem o teste de normalidade serão apresentadas em mediana e percentis 25 e 75. As variáveis categóricas serão apresentadas em valores percentuais. A associação entre variáveis contínuas será verificada por Correlação de Pearson ou Spearman com e sem distribuição normal, respectivamente. Para verificar a associação entre variáveis contínuas e categóricas serão realizados Teste T de Student ou ANOVA para as variáveis com distribuição normal, e os Testes de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis para as variáveis sem distribuição normal. A associação entre duas variáveis categóricas será avaliada pelo teste Qui Quadrado, e a força da associação pela razão de chances (odds ratio) com intervalo de confiança de 95%. Será adotado um nível de significância de 0,05.

Riscos: Alguns procedimentos que serão realizados pelo presente estudo poderão gerar algum tipo de desconforto para os participantes, dentre eles podemos destacar:

- A coleta de sangue pode gerar Coleta de sangue: pode raramente gerar um pequeno hematoma (mancha rocha) no local em que o sangue foi colhido, que em geral desaparecem após 3 a 5 dias;
- A exposição ao frio (ar condicionado à 18°C) por um período prolongado (120 minutos) pode ser desconfortável;
- A Densitometria óssea expõe o participante à uma pequena quantidade de raios X, podendo causar algum desconforto. Porém, a exposição radiológica é muito baixa, semelhante à radiação ambiental recebida durante algumas horas de exposição ao sol.
- Pode haver o desconforto de ter as medidas de peso altura, circunferências corporais e força de preensão palmar aferidas bem como a avaliação da composição corporal pela bioimpedância elétrica e densitometria óssea.
- O tempo dispendido para o preenchimento dos questionários pode gerar desconforto para os participantes.
- A exposição ao frio necessária pra a realização do PET-CT pode ser desconfortável. Os participantes que sofrem de claustrofobia poderão se sentir desconfortável durante a realização do exame, pois, o aparelho é de campo fechado. O radiofármaco pode gerar reação alérgica e algum tipo de dor no local da injeção. O PET-CT expõe os participantes à

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: 5.715.745

radiação ionizante, sendo contra-indicado sua realização em mulheres grávidas. • A utilização do capacete transparente durante o teste de calorimetria indireta pode causar algum desconforto, como claustrofobia. Para os demais procedimentos não há risco previsível.

Desfecho Primário: O presente estudo contribuirá para o entendimento do comportamento do tecido adiposo marrom nas lipodistrofias (congenita e parcial) e na obesidade

Ao final do arquivo do projeto de pesquisa, foram incluídos o Anexo 01 (IPAQ – versão curta), Anexo 02 (Questionário de Horne & Ostberg) e Anexo 03 (Questionário de classificação de suscetibilidade a obesidade (OSI) e resistência a obesidade (ORI)).

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese: Hipotetiza-se que exista BAT na lipodistrofia generalizada congênita e na lipodistrofia parcial familiar; Hipotetiza-se que a atividade do BAT seja diferente entre os grupos estudados; Hipotetiza-se que seja encontrado concentrações séricas de batoquinas em todos os grupos estudados; Hipotetiza-se que o BAT esteja associado com a composição corporal; Hipotetiza-se que o BAT esteja associado as concentrações séricas de miRNAs exossomais, ácidos graxos de cadeia curta e irisina; - Hipotetiza-se que o consumo alimentar e as habilidades culinárias seja diferente entre os fenótipos eutrófico eumetabólico, obeso eumetabólico e obeso dismetabólico. - Hipotetiza-se que o metabolismo energético seja diferente entre os fenótipos eutrófico eumetabólico, obeso eumetabólico e obeso dismetabólico.

Objetivo primário: - Verificar a existência de BAT na lipodistrofia generalizada congênita e na lipodistrofia parcial familiar

Objetivos secundários: Comparar a atividade do BAT entre os lipodistrofia generalizada congênita, lipodistrofia parcial familiar, grupos eutrófico eumetabólico, obeso eumetabólico e obeso dismetabólico; Dosar as batoquinas no soro dos indivíduos participantes para posterior comparação entre os grupos do estudo (obeso dismetabólico, obeso eumetabólico, lipodistrofia generalizada congênita, eutróficos eumetabólico, lipodistrofia parcial familiar); Verificar a presença de associações entre a atividade do BAT e composição corporal;- Associar a atividade do BAT e a concentração de batoquinas (Angptl8, Nrg4T e FGF21), irisina e microRNAs com parâmetros antropométricos e de composição corporal avaliados por densitometria (DXA); Associar a atividade do BAT e a concentração de batoquinas (Angptl8, Nrg4T e FGF21), irisina e microRNAs com ácidos graxos de cadeia curta plasmáticos (acetato, propionato e butirato), - Comparar o consumo alimentar e das habilidades culinárias entre os fenótipos eutróficos eumetabólico, obeso

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: 5.715.745

eumetabólico e obeso dismetabólico. - Comparar o metabolismo energético entre os fenótipos eutrófico eumetabólico, obeso eumetabólico e obeso dismetabólico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informaram quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes da pesquisa que “Alguns procedimentos que serão realizados pelo presente estudo poderão gerar algum tipo de desconforto para os participantes, dentre eles podemos destacar: • A coleta de sangue pode gerar Coleta de sangue: pode raramente gerar um pequeno hematoma (mancha rocha) no local em que o sangue foi colhido, que em geral desaparecem após 3 a 5 dias; • A exposição ao frio (ar condicionado à 18°C) por um período prolongado (120 minutos) pode ser desconfortável; • A Densitometria óssea expõe o participante à uma pequena quantidade de raios X, podendo causar algum desconforto. Porém, a exposição radiológica é muito baixa, semelhante à radiação ambiental recebida durante algumas horas de exposição ao sol. • Pode haver o desconforto de ter as medidas de peso altura, circunferências corporais e força de preensão palmar aferidas bem como a avaliação da composição corporal pela bioimpedância elétrica e densitometria óssea. • O tempo dispendido para o preenchimento dos questionários pode gerar desconforto para os participantes. • A exposição ao frio necessária pra a realização do PET-CT pode ser desconfortável. Os participantes que sofrem de claustrofobia poderão se sentir desconfortável durante a realização do exame, pois, o aparelho é de campo fechado. O radiofármaco pode gerar reação alérgica e algum tipo de dor no local da injeção. O PET-CT expõe os participantes à radiação ionizante, sendo contra-indicado sua realização em mulheres grávidas. Para os demais procedimentos não há risco previsível”.

Os pesquisadores informaram quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes da pesquisa que “Ao participar da pesquisa você terá sua composição corporal (quantidade de gordura, músculo, densidade mineral óssea) avaliada por Densitometria Óssea, melhor método disponível atualmente e terá acesso sobre como está a atividade do seu tecido adiposo marrom. Ademais, serão colhidos exames relacionados à sua saúde metabólica (glicemia, perfil lipídico, insulina), os quais serão avaliados por profissionais capacitados que lhe darão o retorno dos resultados obtidos. Como benefício coletivo, sua participação contribuirá para a melhor compreensão da atividade do tecido adiposo marrom, podendo favorecer o surgimento de novas opções de tratamento através da ativação desse tecido”.

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



Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A EQUIPE DE PESQUISADORES citada na capa do projeto de pesquisa e na PB, em ordem alfabética, exceto pesquisador responsável, inclui LÍCIO AUGUSTO VELLOSO (Médico, Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FCM-UNICAMP, Pesquisador responsável), ADRIANA SOUZA TORSONI (Graduação em Ciências Biológicas, Professora Doutora da FCA – UNICAMP, Incluída em E1), ANA CAROLINA JUNQUEIRA VASQUES (Graduada em Nutrição, Professora Doutora da FCA – UNICAMP, Incluída em E1), BRUNO GELONEZE NETO (Médico, Professor Livre-Docente em Endocrinologia e Metabologia da FCM-UNICAMP), DENNYS ESPER CORRÊA CINTRA (Graduado em Nutrição, Professor Doutor da FCA – UNICAMP, Incluído em E1), FRANCISCO JOSÉ ALBUQUERQUE DE PAULA (Médico, Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP, Incluído em E2), ISABELA SOLAR (Nutricionista, Doutoranda no PPG de Ciências da Nutrição e do Esporte e Metabolismo da FCA – UNICAMP, Incluída em E1), JOSIVAN GOMES DE LIMA (Médico, Professor da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Incluído em E2), LAURA RAMOS GONÇALVES (Graduada no curso de Nutrição da FCA – UNICAMP, Incluída em E2), MARIA EDUARDA MARTELLI (Graduada em Nutrição, Doutoranda no PPG de Clínica Médica da FCM-UNICAMP), MARCELO ALVES DA SILVA MORI (Graduação em Ciências Biológicas, Professor doutor do Instituto de Biologia da UNICAMP, Incluído em E1), NATALIA ROSSIN GUIDORIZZI (Médica, Médica Assistente da Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica do HC FMRP/USP, Incluída em E2), RENAN MAGALHÃES MONTENEGRO JÚNIOR (Médico, Professor Associado da Universidade Federal do Ceará, Incluído em E2), SAMELLA DE OLIVEIRA ANANIAS GONCALVES (Nutricionista, Pós-graduanda em Nutrição Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Incluída em E2).

A pesquisa foi classificada na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público “Caracterização do tecido adiposo marrom de indivíduos diagnosticados com Lipodistrofia generalizada congênita em comparação com obesos dismetabólicos, obesos eumetabólicos e eutróficos eumetabólicos”.

A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais.

A Instituição proponente do protocolo é a FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS da UNICAMP e o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP, o Hospital Universitário Onofre Lopes -HUOL/UFRN e o HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTIDIO / Universidade Federal do Ceará, foram listados como Instituições Coparticipantes.

O cronograma proposto no projeto em E2 informa o início no 2º sem 2020 o término no 2º sem 2024, e prevê 48 meses para conclusão da pesquisa. O cronograma descrito na PB em E2 indica que a pesquisa será iniciada em 22/10/2022 (coleta de dados) e será concluída em 02/12/2024,

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: 5.715.745

em cerca de 26 meses (E2) ou 54 meses, considerando o cronograma originalmente aprovado (PO).

O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa terá custo de R\$ 350.000,00 para despesas de custeio e ressarcimento a participantes e que será bancado pela FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO.

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc., detalhado como “Os prontuários médicos poderão ser utilizados com o objetivo de verificação de dados relacionados ao controle clínico da doença”.

Em 08/07/2022 os PESQUISADORES SOLICITARAM EMENDA E2 ao protocolo para “Gostaria de solicitar uma emenda ao projeto intitulado “Caracterização do tecido adiposo marrom de indivíduos diagnosticados com lipodistrofia generalizada congênita em comparação com obesos dismetabólicos, obesos eumetabólicos e eutróficos eumetabólicos, para a inclusão dos seguintes pontos no projeto de pesquisa: • Inclusão de um grupo de participantes formados por indivíduos diagnosticados com lipodistrofia familiar parcial (n=40). Essa alteração tem por objetivo de investigar o comportamento do tecido adiposo marrom nas lipodistrofias parciais também. • Inclusão da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como instituição co-participante, pois, iremos recrutar os participantes diagnosticados com lipodistrofia familiar no Ambulatório de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). • Inclusão do exame PET-CT, exame padrão ouro, para avaliação do tecido adiposo marrom dos indivíduos diagnosticados com lipodistrofia familiar parcial e lipodistrofia congênita generalizada • Inclusão da avaliação da força muscular através da força de preensão palmar somente nos grupos coletados na UNICAMP (obeso dismetabólico, obeso eumetabólico e eutróficos eumetabólicos) com o objetivo de investigar principalmente a presença de obesidade sarcopênica e possíveis associações com o tecido adiposo marrom. • Realização de termografia infravermelha em apenas uma subamostra dos participantes diagnosticados com lipodistrofia generalizada congênita. Essa alteração é justificada pensando na viabilidade da execução do projeto, pois, será inviável o agendamento de TODOS os participantes do estudo no período em que a aluna estiver coletando os dados na cidade de Natal e Fortaleza. Assim, para contornar a dificuldade operacional de realização da termografia neste local do estudo, a mesma será realizada apenas em uma parcela dos participantes do estudo e todos serão submetidos ao exame de PET-CT, o qual independe da presença da aluna para sua realização. • Inclusão de dosagens bioquímicas das enzimas hepáticas (TGO, TGP e GGT) com o objetivo de verificar as possíveis alterações hepáticas nos grupos estudados. • Inclusão da aluna Laura Ramos Gonçalves, aluna de graduação do curso de Nutrição da FCA-UNICAMP, que auxiliará na coleta de

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: 5.715.745

dados da pesquisa e utilizará uma parte dos dados coletados para sua iniciação científica com o tema cronobiologia, sendo que a aluna participará somente da coleta de dados dos grupos que serão recrutados na UNICAMP (obesos dismetabólicos, obesos eumetabólicos e eutróficos eumetabólicos) • Com relação a anamnese, foi realizado a inclusão de uma anamnese mais simplificada no grupo dos pacientes lipodistróficos enquanto que a anamnese mais completa foi mantida nos demais grupos. • A avaliação do metabolismo energético nos grupos que serão recrutados na UNICAMP foi retirada do projeto no pedido de emenda anterior. Porém, essa avaliação ainda consta no projeto que foi enviado para a UFRN e UFC e ressaltamos que a avaliação do metabolismo energético não acontecerá em nenhum dos grupos estudados. Todas as mudanças realizadas tanto no projeto quanto no Termo de Consentimento Livre Esclarecido estão destacadas em amarelo e todas as mudanças realizadas também foram atualizadas na plataforma Brasil. Por fim, no parecer emitido em fevereiro de 2022 apesar da aprovação, foi pedido a realização da adequação da pendência relacionada ao risco também no site da Plataforma Brasil, ressaltamos que realizamos a correção solicitada na plataforma Brasil”.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos e blocos de informação utilizados para elaboração do parecer foram:

Registro do protocolo na Plataforma Brasil: Arquivo “PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1980714_E2.pdf” de 19/10/2022.

Carta resposta ao parecer: Arquivo “Carta_outubro_2022assinada.pdf” de 19/10/2022.

Projeto de pesquisa: Arquivo “projeto_emenda_outubro_2022.pdf” de 19/10/2022.

Foram apresentados ainda 16 arquivos de versões anteriores do protocolo, que não foram avaliados para a elaboração deste parecer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há mais pendências por resolver:

Pendência 1 (atendida em 19/10/2022)- O cronograma foi harmonizado para o momento da finalização na PB e no projeto de pesquisa.

Pendência 2 (atendida em 23/09/2022)– Os pesquisadores confirmaram a caracterização esperada para os participantes.

Pendência 3 (atendida em 23/09/2022)– As pesquisadoras Maria Eduarda e Isabela foram incluídas como pesquisadoras também na PB.

Pendência 4 (atendida em 23/09/2022)– O item da PB “Haverá retenção de amostras para

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: 5.715.745

armazenamento em banco?” foi assinalado como “Sim”.

Pendência 5 (atendida em 19/10/2022)- Quanto aos novos modelos de TCLE, os pesquisadores informaram que “Segue o comentário relacionado ao TCLE que será utilizado no subgrupo da amostra que realizará o teste de calorimetria indireta, conforme solicitado: Uma subamostra de 30 mulheres dos grupos eutrófico eumetabólico (n=10), obeso eumetabólico (n=10) e obeso dismetabólico (n=10) passará por avaliação do gasto energético de repouso antes e imediatamente após a exposição ao frio. Para as mulheres que terão o metabolismo energético avaliado por calorimetria indireta será apresentado um TCLE acrescido do procedimento avaliação do metabolismo energético, o qual foi anexado na Plataforma Brasil no último envio do projeto para apreciação ética”.

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.

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: 5.715.745

- 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 Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1980714_E2.pdf	19/10/2022 10:31:37		Aceito
Outros	Carta_outubro_2022_assinada.pdf	19/10/2022 10:29:11	Maria Eduarda Martelli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_emenda_outubro_2022.pdf	18/10/2022 20:28:37	Maria Eduarda Martelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UNICAMP_subgrupo_calorimetria.pdf	23/09/2022 09:49:13	Maria Eduarda Martelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_grupos_UNICAMP_setembro_2022.pdf	23/09/2022 09:41:48	Maria Eduarda Martelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_USP.pdf	08/07/2022 14:43:42	Maria Eduarda Martelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UFC_PETCT.pdf	08/07/2022 14:43:24	Maria Eduarda Martelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UFC_PET_Termografia.pdf	08/07/2022 14:42:50	Maria Eduarda Martelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HUOL_PETCT.pdf	08/07/2022 14:42:23	Maria Eduarda Martelli	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: 5.715.745

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HUOL_PETCT_termografia.pdf	08/07/2022 14:42:03	Maria Eduarda Martelli	Aceito
Outros	Autorizacao_coleta_USP_assinada.pdf	08/07/2022 14:41:15	Maria Eduarda Martelli	Aceito
Outros	Cartaz_divulgacao_final.pdf	02/02/2022 15:22:19	Maria Eduarda Martelli	Aceito
Outros	autorizacao_UFRN_assinada.pdf	03/03/2021 11:32:28	Maria Eduarda Martelli	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio_fevereiro.pdf	19/02/2021 16:05:38	Maria Eduarda Martelli	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_final.pdf	19/02/2021 16:01:24	Maria Eduarda Martelli	Aceito
Outros	autorizacao_assinada_UFC.pdf	05/01/2021 11:04:21	Maria Eduarda Martelli	Aceito
Outros	ComprovaedefuncionalprofLicio.pdf	23/09/2020 09:50:19	Maria Eduarda Martelli	Aceito
Declaração de concordância	Oficio_063_2020_alteracao_pesquisador_PB_Maria_Martelli.pdf	21/08/2020 10:29:20	Rodrigo Caetano Alves	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	cartaalteracaopesquisadorresponsavel.pdf	13/08/2020 17:33:20	Maria Eduarda Martelli	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 21 de Outubro de 2022

Assinado por:
jacks jorge junior
(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