



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E
DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO-OESTE



Theomário Theotonio Azevedo da Cruz

**Fatores clínicos, laboratoriais e genéticos associados ao tabagismo em
uma coorte brasileira de Doença Falciforme**

CAMPO GRANDE

2023

Theomário Theotonio Azevedo da Cruz

**Fatores clínicos, laboratoriais e genéticos associados ao tabagismo em
uma coorte brasileira de Doença Falciforme**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Tecnologia em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Juliano Oliveira

CAMPO GRANDE

2023



Ata de Defesa de Dissertação
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste
Mestrado

Aos seis dias do mês de setembro do ano de dois mil e vinte e três, às oito horas, na Videoconferência (à distância), da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Rodrigo Juliano Oliveira (UFMS), Frederico Leon Arrabal Fernandes (HCFMUSP, INCOR) e Nelson Abraham Fraiji (HEMOAM), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho do aluno: **THEOMÁRIO THEOTONIO AZEVEDO DA CRUZ**, CPF 71202021204, Área de concentração em Tecnologia e Saúde, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Curso de Mestrado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "**FATORES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TABAGISMO EM UMA COORTE BRASILEIRA DE DOENÇA FALCIFORME**" e orientação de Rodrigo Juliano Oliveira. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra ao aluno que expôs sua Dissertação. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR	ASSINATURA	AVALIAÇÃO
Dr. Rodrigo Juliano Oliveira (Interno)		Aprovado
Dr. Frederico Leon Arrabal Fernandes (Externo)		Aprovado
Dra. Myuki Alfaia Esashika Crispim (Externo) (Suplente)		Aprovado
Dr. Nelson Abraham Fraiji (Externo)		Aprovado

RESULTADO FINAL:

Aprovação Aprovação com revisão Reprovação

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluno

Theomário Theotonio Azevedo da Cruz

Fatores clínicos, laboratoriais e genéticos associados ao tabagismo em uma coorte brasileira de Doença Falciforme

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Tecnologia em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Juliano Oliveira

Banca Examinadora:	Nota/conceito
_____ Prof. Dr. Rodrigo Juliano Oliveira	_____
_____ Prof. Dra. Carla Luana Dinardo	_____
_____ Prof. Dr. Nelson Abraham Fraiji	_____
_____ Prof. Dr. Frederico Leon Arrabal Fernandes	_____
_____ Prof. Dra. Myuki Alfaia Esashika Crispim	_____

AValiação FINAL: (X) Aprovada

() Reprovada

Ao Grande Arquiteto do Universo, à minha mãe Manede, pela preocupação de sempre, aos meus filhos Thomas e Lurdes que são meu maior tesouro e a minha amada esposa Maria Jeane pelo apoio incondicional, amo-te.

Agradecimento

Primeiramente, elevo os meus pensamentos ao Grande Arquiteto do Universo, fonte de luz e sabedoria. Definido como Deus, Cristo, Buda, Pai ou ainda, como uma energia cósmica que rege todos os seres vivos deste planeta. Agradeço pela minha existência e por mais esta oportunidade que foi tão difícil.

Em especial agradeço a minha querida Mãe dona Manede Azevedo, que não mede esforços em ajudar não só a mim como também a minha família, suas forças fizeram-me vencer mais essa etapa.

Deixo meu agradecimento ao meu amigo, orientador e magnífico Gestor Dr. Nelson Abrahim Fraiji, que sempre me incentivou a fazer Mestrado, obrigado.

À minha Co-orientadora, Dra. Carla Luana Dinardo, que apareceu na minha vida como um Anjo, sinal divino, pois acredito que nada vem em vão nessa terra, muito obrigado.

Ao Meu Amigo e Orientador Dr. Rodrigo Juliano Oliveira, uma pessoa maravilhosa que tive a grande satisfação em conhecer, ajudou-me onde muitos fecharam as portas para mim, contribuiu para que esse sonho, que era tão difícil, fosse concretizado, acreditou no meu potencial, sou eternamente grato pelas palavras de estímulo diante das dificuldades.

Aos Meus filhos Thomas Theotonio e Lurdes Siqueira, que foram privados em muitos momentos da minha companhia e atenção por conta desse trabalho. Vocês são minhas riquezas.

À minha querida esposa, Maria Jeane Siqueira Castro da Cruz, pelo profundo apoio, estimulando sempre e apoiando nos momentos mais difíceis, seu exemplo de vida e sua dedicação foram alicerces durante essa caminhada. Amo-te.

Dedico esse trabalho de dissertação de mestrado a minha família, sou eternamente grato por tudo que sou, por tudo que consegui conquistar, e ao meu grande Tio João Rodrigues de Azevedo (in memoriam), que sempre me apoiou nos meus estudos e sempre teve muito orgulho de mim, se ele estivesse aqui estaria muito feliz por essa conquista.

"Os rios não bebem sua própria água; as árvores não comem seus próprios frutos. O sol não brilha para si mesmo; e as flores não espalham sua fragrância para si. Viver para os outros é uma regra da natureza. A vida é boa quando você está feliz; mas a vida é muito melhor quando os outros estão felizes por sua causa (Papa Francisco)".

Resumo

O tabagismo está associado ao aumento da morbidade em indivíduos com doença falciforme (DF). Fatores genéticos são conhecidos por influenciar o comportamento do tabagismo em outras populações, mas não foram investigados em indivíduos com DF. **Objetivo:** avaliar o impacto do tabagismo nos achados clínicos e laboratoriais em uma grande coorte de DF e identificar as variações genéticas que podem estar associadas ao tabagismo nessa população. **Métodos:** A coorte Brasil de DF do Estudo de Epidemiologia do Receptor e Avaliação de Doadores (REDS-III) foi estabelecida em 6 cidades brasileiras, para investigar os resultados clínicos. Os participantes adultos foram entrevistados e perguntados se já haviam fumado 100 cigarros na vida. Os participantes com resposta “sim”, foram classificados como Fumantes (fumante ativo e ex-fumante) e Não Fumantes. Os dados clínicos e laboratoriais dos participantes ‘Fumantes’ e ‘Não fumantes’ foram comparados. Todos os participantes foram genotipados usando uma matriz personalizada e um Genome Wide Association Study (GWAS) foi conduzido para avaliar quais variações de nucleotídeo único (SNVs) estavam associadas ao tabagismo. **Resultados:** dos 1.231 adultos inscritos com dados do tabagismo, 332 (26,97%) foram classificados como ‘Fumantes’ e 899 (73,03%) como ‘Não fumantes’. Sexo masculino, idade ≥ 40 anos, menor escolaridade e hemoglobina acima do percentil 75 associaram-se à condição de fumante alguma vez. No GWAS, nenhum SNP atingiu significância em todo o genoma ($p < 5 \times 10^{-8}$). No entanto, SNVs rs11087854 e na posição 1059991 no cromossomo 20, localizado no gene AL110114.1 e SNV rs701023 no gene NCOR2 foram nominalmente significantes ($p < 10^{-7}$), sugerindo uma possível associação com tabagismo. **Conclusão:** sexo, idade e escolaridade estão relacionados ao tabagismo de pacientes com DF e o tabagismo está associado a níveis mais elevados de hemoglobina neste mesmo grupo. A análise sugere que novos loci estão associados ao tabagismo em pacientes com anemia falciforme.

Palavras-chave: Anemia falciforme, variação genética, tabagismo, nicotina.

Abstract

Smoking is associated with increased morbidity in individuals with sickle cell disease (SCD). Genetic factors are known to influence smoking behavior in other populations but have not been investigated in individuals with SCD. Our aim was to assess the impact of smoking on clinical and laboratory findings in a large cohort of SCD and to identify genetic variations that may be associated with smoking in this population. Methods: The Brazil SCD cohort of the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) was established in 6 Brazilian cities to investigate clinical outcomes. Adult participants were interviewed and asked if they had smoked 100 cigarettes in their lifetime. Participants who answered “yes” were classified as smokers (active smokers and ex-smokers) and non-smokers. Clinical and laboratory data of 'smokers' and 'non-smokers' participants were compared. All participants were genotyped using a custom matrix and a Genome Wide Association Study (GWAS) was conducted to assess which single nucleotide variations (SNVs) were associated with smoking. Results: Of the 1,231 adults enrolled with smoking data, 332 (26.97%) were classified as 'Smokers' and 899 (73.03%) as 'Non-smokers'. Male gender, age ≥ 40 years, less education and hemoglobin above the 75th percentile were associated with having ever smoked. In GWAS, no SNP reached genome-wide significance ($p < 5 \times 10^{-8}$). However, SNVs rs11087854 and at position 1059991 on chromosome 20, located in the AL110114.1 gene, and SNV rs701023 in the NCOR2 gene were nominally significant ($p < 10^{-7}$), suggesting a possible association with smoking. Conclusion: Gender, age and education are related to smoking in patients with SCD and smoking is associated with higher levels of hemoglobin in this same group. Our analysis suggests that new loci are associated with smoking in patients with sickle cell anemia.

Keywords: Sickle cell anemia, genetic variation, smoking, nicotine.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 MATERIAL E MÉTODOS	14
4 RESULTADOS	18
4.1 População do estudo	18
4.2 Associação entre variáveis clínicas e laboratoriais e tabagismo	18
4.3 Análise de associação ampla do genoma	19
5 DISCUSSÃO	20
6 CONCLUSÃO	23
7 REFERÊNCIAS	24
8 PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP	46

1 INTRODUÇÃO

O uso do tabaco é uma das principais causas de morte evitável no mundo, contribuindo com aproximadamente 7,5 milhões de mortes por ano, principalmente devido ao câncer de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença isquêmica do coração(1). A prevalência do tabagismo é alta em muitos países de baixa e média renda e, na América Latina, o tabagismo é um fator de risco muito importante para morte e incapacidade (1-2). A expectativa de vida dos fumantes é reduzida em 10 anos em comparação aos não fumantes e o abandono do tabagismo antes dos 40 anos é eficaz na redução do risco de morte por complicações do tabagismo (3).

O comportamento de fumar é altamente influenciado pela dependência da nicotina é influenciado pelo genótipo (4). Vários estudos associam múltiplos *loci* com o início do tabagismo, a quantidade de cigarros fumados por dia e cessação do tabagismo. Para essas respostas citam-se genes, que influenciam a resposta à nicotina e regulam os neurotransmissores ativados pela mesma (4-6). A família de genes de receptores de nicotina localizados no cromossomo 15 é a mais consistentemente associada a carga do tabaco e ao grau de dependência por meio de *Genome Wide Association Studies* (GWAS) (7,8). Sabe-se que os fatores genéticos, contribuem significativamente para a manutenção do tabagismo e para o sucesso da cessação, lançando luz sobre a possibilidade de determinar a suscetibilidade genética individual à dependência da nicotina, na tentativa de orientar e personalizar a terapia para cessação do tabagismo (9-11).

Além da inflamação crônica bem documentada nas vias aéreas causada pelo uso prolongado de tabaco, o tabagismo afeta a imunidade sistêmica atenuando a imunidade defensiva ou exacerbando as respostas imunes patogênicas (12).

Além disso, é um dos principais fatores de risco para Infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica, bem como o desenvolvimento do câncer de pulmão (13). O uso do tabaco aumenta as citocinas pró-inflamatórias, causa inflamação vascular e disfunção endotelial, induz hemólise e altera a composição da membrana das hemácias (14-19).

Um estudo com 106 adultos com DF encontrou uma prevalência de 36% de tabagismo ativo autorrelatado (20). Na DF, a inflamação vascular e a expressão de moléculas de adesão endotelial induzidas pelo fumo ativo ou passivo podem aumentar a vaso-oclusão (20) e há evidências crescentes de que a fumaça do tabaco tem impacto negativo na morbidade desta doença. Foi demonstrado que o tabagismo é um fator de risco comum e importante para episódios de dor vaso-oclusiva (EVO), síndrome torácica aguda (SCA) e obstrução das vias aéreas inferiores em crianças com DF (20-23). Entre adultos, um estudo associou o tabagismo ativo a maiores taxas de síndrome torácica aguda (20). As complicações relacionadas ao tabagismo são mais bem exploradas no cenário do tabagismo passivo. Mas, a literatura ainda é escassa referente ao tabagismo ativo na população geral com DF.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto do tabagismo nas complicações clínicas relacionadas à Doença Falciforme

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar o impacto do tabagismo nos achados clínicos e laboratoriais em uma coorte de DF.

Identificar as variações genéticas que podem associar-se ao tabagismo em uma coorte de DF.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Coorte DF do Estudo de Epidemiologia do Receptor e Avaliação de Doadores III (REDSIII)

Coorte REDS-III indivíduos com DF inscritos em seis diferentes localidades brasileiras: Recife (Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco - HEMOPE), Rio de Janeiro (Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcante - HEMORIO), Belo Horizonte (Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais - HEMOMINAS), Montes Claros (Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais - HEMOMINAS), Juiz de Fora (Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais - HEMOMINAS) e São Paulo (Infantil Instituto Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP). Detalhes sobre a coorte REDS-III foram publicados (24). Resumidamente, a coorte incluiu 2.793

participantes compreendendo 1.560 (55,85%) crianças (<18 anos de idade) e 1.232 (44,15%) adultos, com a seguinte distribuição de genótipos de DF: HbSS (70,7%), HbSC (23 %), S β ⁰-talassemia (3%), S β ⁺-talassemia (2,9%) e outros (1,1%). As mulheres representaram 53% da coorte. Apenas adultos foram incluídos nesta análise, pois as perguntas relacionadas ao tabagismo foram feitas apenas a esses participantes (\geq 18 anos).

Os participantes adultos foram entrevistados e responderam perguntas relacionadas a drogas e álcool. Essas perguntas foram baseadas em perguntas desenvolvidas e validadas pelo *US Centers for Disease Control and Prevention National Health Interview Survey*. Essas mesmas perguntas foram usadas em estudos brasileiros como parte da Pesquisa Nacional de Saúde (25-26). Todas as perguntas foram feitas por equipe treinada, em uma sala privada, para manter a confidencialidade.

A entrevista continha as seguintes perguntas: “*Você já fumou 100 cigarros na vida*” e “Quantos cigarros você fumou nos últimos 30 dias?”. Os participantes que responderam 'sim' à primeira pergunta, foram considerados 'Fumantes' e os pacientes que responderam 'não' foram classificados como 'Não Fumantes'. Foram considerados 'fumantes ativos' os participantes que declararam ter fumado algum cigarro nos últimos 30 dias. Entretanto, 30% dos pacientes que tem doença respiratória acabam omitindo o ato de fumar, sendo assim uma limitação do estudo, como medida objetiva do status do tabagismo (27). Não houve dados referentes a tabagismo passivo. Todos os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos dos prontuários dos pacientes. As complicações clínicas relacionadas à DF foram definidas conforme descrito (28).

3.1 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências e as quantitativas como média \pm desvio padrão. As variáveis clínicas categóricas foram comparadas entre os grupos 'fumantes' e 'não fumantes' usando o teste Qui-quadrado. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos por meio do Teste *t* no caso de distribuição normal ou pelo teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para dados não normais. A análise multivariada foi realizada por meio de um modelo de regressão logística. Um p valor inferior a 0,05 foi considerado significativo. Todos os testes foram realizados no SPSS, 20ª versão.

3.2 Genotipagem

A genotipagem foi realizada usando uma matriz personalizada de medicamentos para transfusão Affymetrix (Santa Clara, CA) que contém aproximadamente 879.000 SNP e marcadores de polimorfismo de número de cópias com alta cobertura de imputação em todo o genoma para afro-americanos (97,5%), hispânicos (96,1%), asiáticos orientais (94,6%) e genomas brancos (96,1%) em uma frequência de alelos menores de 5% (29). As análises dos genótipos foram realizadas usando o *software Axiom Analysis Suite* (Affymetrix). Os alelos de antígenos leucocitários humanos foram analisados com o *software Axiom HLA Analysis* (Affymetrix). Já os polimorfismos de número de cópias foram analisados com o *Axiom CNV Summary Tools*, com análises adicionais realizadas com PennCNV (<http://penncnv.openbioinformatics.org/en/latest/>). Todas as análises foram realizadas segundo as recomendações do fabricante.

Amostras com valores de controle de qualidade da placa (DQC) inferiores a 0,85 ou superiores a $< 97\%$, foram excluídas. Placas com métricas de controle de qualidade de placa $< 95\%$ ou taxas médias de chamada $< 98,5\%$, também foram excluídas. Para controle de qualidade SNP, SNPolisher foi usado, e SNPs nas categorias recomendadas (PolyHighRes, MonoHighRes, NoMinorHom e Hemizygous) foram mantidos. Amostras com definições de gênero inconsistentes entre a genotipagem e o banco de dados do estudo foram excluídas. PLINK (28) foi usado para calcular identidade por descendência, e a amostra com menor taxa de chamada de pares de amostras com $PI_HAT > 0,4$ ou $IBS > 0,9$ foi excluída. SNPs com taxas de chamada $< 97\%$ ou desvio significativo do equilíbrio de *Hardy-Weinberg* ($P \leq x 10^{-4}$) foram excluídos. O faseamento foi então conduzido com SHAPEIT (30) e a imputação com IMPUTE2 (31), com haplótipos derivados da Fase 3 do Projeto 1000 Genomas (32) como dados de referência.

3.3 Estudo de associação ampla do genoma (GWAS)

A subestrutura da população foi determinada gerando componentes principais usando PLINK (33) *software em SNPs* autossômicos, podados de desequilíbrio de ligação apenas com participantes não relacionados. Os 10 principais componentes principais foram incluídos nas análises de associação para ajustar a subestrutura da população. Análises de associação ampla do genoma foram conduzidas usando o pacote GEMMA (34) *software* com modelo logístico misto, ajustado para idade como variável categórica ($<$ ou ≥ 40 anos), gênero e níveis de hemoglobina ($<$ ou \geq percentil 75) como covariáveis, bem como parentesco críptico. A ferramenta *onlineHaploReg v4.1* (35) foi utilizada para explorar os genes mais próximos dos SNPs índice. LocusZoom (36) foi usado para gerar um *Qq-plot*, um *Manhattan*

plot(37) e *LocusZoomplots*, com 1000 Genomes Project Phase 3 LD estimativa. Um limite de valor P de todo o genoma de 5×10^{-8} foram usados para definir a significância estatística na análise GWA. Apenas variantes com alelos de menor frequência $> 0,05$ foram consideradas.

4 RESULTADOS

4.1 População do estudo

Havia 1.232 participantes adultos na coorte e 1.231 tinham dados disponíveis sobre tabagismo. Destes, 332 (26,97%) foram classificados como 'Fumantes' e 899 (73,03%) foram considerados 'Não Fumantes' (Tabela 1). Um total de 80 participantes revelou ter fumado pelo menos um cigarro nos últimos 30 dias, sendo assim considerados fumadores ativos (80 de 332 [fumantesativo e ex-fumantes], 24,2%). As principais comparações clínicas e laboratoriais foram entre os grupos 'Fumantes' e 'Não Fumantes' (Tabela 2). As comparações entre os grupos, 'Ex-Fumante', 'Fumante Ativo' e 'Não Fumantes' também foram realizadas. Porém, com menos participantes nos grupos de fumantes ativo e ex-fumantes, essas foram análises secundárias e os resultados estão incluídos no Material Suplementar (Tabelas 1 e 2).

4.2 Associação entre variáveis clínicas e laboratoriais e tabagismo

As Tabelas 1 e 2 apresentam a comparação entre Fumantes (fumante ativo e ex-fumante) e Não Fumantes referentes a variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

Na análise uni variada, o grupo de Fumantes alguma vez, apresentou mais indivíduos do sexo masculino ($p < 0,001$), com maior idade ($p < 0,001$) e com menor escolaridade ($p < 0,001$). Além disso, Fumantes e Não Fumantes diferiram com

significância em contagens de hemoglobina ($9,36 \pm 2,2 \times 9,03 \pm 1,89$); contagem de leucócitos ($9.605 \pm 3.811 \times 10.221 \pm 4.016$), contagem de plaquetas ($337.042 \pm 150.852 \times 371.094 \pm 149.176$), bem como os níveis bilirrubina indireta ($0,85 \pm 0,88 \times 1 \pm 1,154$). As seguintes variáveis de interesse não diferiram entre os dois grupos: crise de dor, embolia pulmonar, AVC isquêmico, AVC hemorrágico, tromboembolismo venoso e internações nos últimos 12 meses. A frequência de hipertensão pulmonar foi maior no grupo de Fumantes (21,6%) em relação aos Não Fumantes (15,8%). Entretanto, não foi alcançada significância estatística ($p=0,085$), devido ao número de participantes fixos, baseado em nossa coorte de doença falciforme.

Na análise multivariada (Tabela 3), a variável sexo masculino, idade ≥ 40 anos, baixa escolaridade e hemoglobina acima do percentil 75 estiveram associadas à condição de fumante alguma vez.

Comparados fumantes ativos, Ex fumantes e Não fumantes, sexo, idade, escolaridade, hemoglobina, contagem de plaquetas e bilirrubina indireta diferiram entre os grupos. Na análise multivariada, escolaridade ($p = 0,006$) e sexo ($p < 0,001$) alcançaram significância estatística. Embora o nível de hemoglobina não tenha alcançado significância estatística na análise multivariada, isso pode ser reflexo do tamanho da amostra, uma vez que a hemoglobina apresentada por Fumantes ativos ($9,49 \pm 2,274$) foi maior do que a apresentada por Ex-fumantes ($9,32 \pm 2,188$) e Não Fumantes. Fumantes ($9,03 \pm 1,89$). As Tabelas 1 e 2 do Material Suplementar apresentam as comparações entre Fumantes Ativos, Ex-fumantes e Não Fumantes.

4.3 Análise de associação ampla do genoma

O GWAS incluiu 305 Fumantes e 837 Não Fumantes. Nem todos os participantes foram incluídos nesta análise porque os dados genéticos não estavam

disponíveis ou não passaram no controle de qualidade. A análise não mostrou nenhum viés de valor p ($\lambda_{GC} = 1$), e o gráfico QQ (Figura 1) sugere que não houve inflação genômica ou outros fatores de confusão significativos.

Os resultados do GWAS estão resumidos na (Figura 2), que mostra a distribuição dos valores- p para a associação de SNPs e o status de Fumante. Nenhum SNP atingiu significância em todo o genoma ($p < 5 \times 10^{-8}$). No entanto, uma análise direcionada de SNPs relatados anteriormente associados ao status de Fumante foi realizada usando um limite menos rigoroso. Os SNVs rs11087854 e na posição 1059991 no cromossomo 20, localizados no gene AL110114.1, e SNV rs701023 no gene Nuclear ReceptorCorepressor 2 (NCOR2) (Figura 2 e 3) foram nominalmente significativos ($p < 10^{-7}$), sugerindo *alguma* evidência de associação com a condição de fumante alguma vez (Tabela 4).

5 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o impacto do tabagismo nas características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com DF, bem como as variações genéticas que podem estar associadas ao tabagismo nesta população. Foi demonstrado que o tabagismo foi mais prevalente entre os pacientes com DF de idade mais avançada, sexo masculino e baixo nível educacional. Além disso, o tabagismo foi associado a níveis mais elevados de hemoglobina. O estudo também investigou as variações genéticas que podem ser determinantes do fumante. Os resultados do GWAS sugeriram uma associação entre a região dos genes, AL110114.1 e NCOR2 com o tabagismo ativo ou passivo.

Tanto quanto sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar o tabagismo numa grande coorte de indivíduos com DF. Os nossos resultados estão de acordo com a literatura anterior que avalia a demografia do consumo de tabaco em todo o mundo

e que envolve indivíduos saudáveis (38). A maior prevalência de tabagismo entre os homens foi demonstrada em grandes estudos de mais de cem países e é também a realidade no Brasil, onde a prevalência de tabagismo diário foi de 8,2% entre as mulheres e 12,6% entre os homens em 2015 (38,39). Semelhante aos nossos resultados, estudos anteriores constataram que o uso de tabaco foi mais prevalente entre aqueles com menor escolaridade e maior idade (39,40). Isso mostra que os dados demográficos altamente associados ao status de fumante em grandes estudos populacionais são reproduzíveis na população de pacientes com DF. Estes dados podem ser utilizados para orientar as campanhas de educação anti-tabaco na população com DF.

Sabe-se que o consumo de cigarros aumenta a concentração de hemoglobina devido à exposição ao monóxido de carbono, que reduz a capacidade de transporte de oxigênio (41,42), pelo que são necessárias concentrações mais elevadas de hemoglobina para manter o fornecimento de oxigênio. A associação entre tabagismo e hemoglobina mais elevada foi previamente demonstrada por grandes coortes de indivíduos (43,44), que também encontraram uma correlação positiva entre o número de cigarros fumados por dia e os níveis de hemoglobina (43,44). Os nossos resultados mostram que os doentes com DF que fumaram sempre também apresentam níveis de hemoglobina mais elevados do que os que nunca fumaram. Este dado é importante, pois demonstra que os mecanismos reguladores responsáveis pelo aumento da hemoglobina nos fumantes também estão presentes nos pacientes com DF, que apresentam hemólise crônica e, conseqüentemente, anemia.

Os nossos resultados encontraram uma possível associação entre a região dos genes AL110114.1 e NCOR2 com o estado do fumante. Vários estudos

genéticos anteriores encontraram diferentes *loci* associados a diversos fenótipos de tabagismo (5). A maior meta-análise genética foi realizada pelo TAG Consortium, em associação com os consórcios ENGAGE e Oxford-GlaxoSmithKline (GSK), que apontou alguns loci que estavam associados ao número de cigarros fumados por dia (CHRNA3 e EGLN2), à iniciação do tabagismo (BDNF) e à cessação do tabagismo (DBH) (6). Esses *loci* diferem dos identificados no presente estudo, mas o fenótipo avaliado foi diferente, bem como a origem racial da população estudada, uma vez que o Consórcio TAG focou em pessoas de ascendência europeia e os pacientes brasileiros com DF são, em sua maioria, de origem mista (24).

AL110114.1, um gene não bem caracterizado, está localizado próximo às duas principais variantes. Os co-repressores de receptores nucleares (NCOR) são amplamente expressos no cérebro dos mamíferos e ligam-se a receptores hormonais, mediando a ativação ou repressão transcricional dos genes alvo a jusante em resposta a hormonas, metabolitos, xenobióticos e fármacos (45-47). Estudos em animais associaram o NCOR a múltiplas variáveis neurológicas/psicológicas, incluindo ansiedade, comportamentos sexuais, aprendizagem e memória (45). O NCOR2 foi associado à dependência de cocaína em europeus-americanos, embora a associação não se tenha reproduzido em afro-americanos (48). A associação entre o NCOR e o tabagismo foi previamente sugerida num estudo que avaliou os efeitos da exposição ao fumo do cigarro no Transcriptoma pulmonar de modelos de ratinhos (45).

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, o número total de Fumantes não foi tão elevado como a dimensão da amostra de outros estudos centrados no tabagismo. Consequentemente, foi difícil avaliar o impacto do consumo de tabaco em alguns parâmetros clínicos que são pouco frequentes. No entanto,

este estudo continua a ser a maior análise de fumantes focada em pacientes com DF, destacando a importância dos nossos resultados para esta população específica de pacientes. Em segundo lugar, a carga de fumo, representada pela quantidade de cigarros fumados e expressa em termos de anos-maço, não fazia parte do questionário original e, conseqüentemente, não pôde ser avaliada neste estudo.

6 CONCLUSÃO

A doença falciforme é uma condição dolorosa e duradoura que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Embora não haja cura para esta condição crônica, existem maneiras de administrar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Infelizmente, alguns indivíduos que vivem com esta condição podem estar exacerbando inconscientemente seus sintomas ao fumar. Em conclusão, a idade, o nível educacional e o gênero foram associados ao tabagismo dos doentes com DF, de acordo com a literatura anterior. Além disso, o tabagismo aumentou os níveis de hemoglobina nesta mesma população de doentes. Poderá existir uma associação entre a região dos genes AL110114.1 e NCOR2 e o tabagismo nos doentes com DF.

7 REFERÊNCIAS

1. Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Palacios A, Rodríguez B, Reynales-Shigematsu LM, Pinto M, et al. A carga econômica e de saúde do tabagismo em 12 países latino-americanos e o efeito potencial do aumento dos impostos sobre o tabaco: um estudo de modelagem econômica. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020 out;8(10):e1282–94. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X20303119>.
2. Organização Mundial da Saúde. Tabaco [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
3. Palloni A, Novak B, Pinto-Aguirre G. Os efeitos duradouros do tabagismo na América Latina. *Am J Saúde Pública* [Internet]. 2015 junho; 105(6): 1246–53. Disponível em: <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2014.302420>.
4. Centros de Controle e Prevenção de Doenças. Mortalidade Relacionada ao Tabaco [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/index.htm
5. Quaak M, van Schooten FJ, van Schayck CP. Farmacogenética do tabagismo: a que distância da clínica? *Farmacogenômica* [Internet]. 2014 abr; 15(6): 723–6. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.14.34>
6. Matoba N, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Takahashi A, Momozawa Y, et al. GWAS do comportamento de fumar em 165.436 japoneses revela sete novos loci e arquitetura genética compartilhada. *Nat Hum Behav* [Internet]. 25 de maio

de 2019; 3(5): 471–7. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41562-019-0557-y>

7. Consórcio de Tabaco e Genética. Meta-análises de todo o genoma identificam múltiplos loci associados ao comportamento de fumar. *Nat Genet* [Internet]. 2010 25 de maio; 42(5): 441–7. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ng.571>
8. Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, Vink JM, Amin N, Geller F, et al. Variantes de sequência em CHRNA3–CHRNA6 e CYP2A6 afetam o comportamento de fumar. *Nat Genet* [Internet]. 25 de maio de 2010; 42(5): 448–53. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ng.573>
9. Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, Pillai SG, Muglia P, Middleton L, et al. A meta-análise e a imputação refinam a associação de 15q25 com a quantidade de fumantes. *Nat Genet* [Internet]. 2010 25 de maio; 42(5): 436–40. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ng.572>
10. True WR, Heath AC, Scherrer JF, Waterman B, Goldberg J, Lin N, et al. Contribuições genéticas e ambientais para o tabagismo. *Vício* [Internet]. 1997 out;92(10):1277–87. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9489045>
11. Sullivan P, Kendler K. A epidemiologia genética do tabagismo. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 1999;1(1):51–7. Disponível em: <https://academic.oup.com/ntr/article-lookup/doi/10.1080/14622299050011811>
12. Quaak M, van Schayck CP, Knaapen AM, van Schooten FJ. Implicações das interações gene-droga na cessação do tabagismo para melhorar a prevenção de doenças crônico-degenerativas. *Mutat Res Mol Mech Mutagen* [Internet]. 10 de julho de 2009;667(1–2):44–57. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002751070800256X>

13. Nogueira I de CS, Rodrigues Junior LF, Di Leone CN, Goretti NC, Motta I, Celente F, et al. Tabagismo e Doenças Cardiovasculares. OnScience. 2022;1
14. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, et al. Impactos do tabagismo na resposta imune: para cima e para baixo ou de cabeça para baixo? Oncotarget [Internet]. 3 de janeiro de 2017;8(1):268–84. Disponível em: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.13613>
15. Adams T, Wan E, Wei Y, Wahab R, Castagna F, Wang G, et al. O tabagismo passivo está associado à inflamação vascular. Peito [Internet]. 2015 julho;148(1):112–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215500263>
16. Davis JW, Shelton L, Watanabe IS, Arnold J. O tabagismo passivo afeta o endotélio e as plaquetas. Arch Intern Med [Internet]. 1989, fevereiro;149(2):386–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2916883>.
17. Gentner NJ, Weber LP. O fumo passivo do tabaco, a rigidez arterial e os padrões circadianos alterados da pressão arterial estão associados à inflamação pulmonar e ao estresse oxidativo em ratos. Am J PhysiolCircPhysiol [Internet]. 2012 fev;302(3):H818–25. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00852.2011>
18. NIKI E, MINAMISAWA S, OIKAWA M, KOMURO E. Danos à membrana devido à oxidação lipídica induzida por radicais livres e fumaça de cigarro. Ann NY Acad Sci [Internet]. 1993 maio;686(1 Tobacco Smoki):29–37. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1993.tb39150.x>
19. AK alemão. [A composição eritrocitária do sangue periférico em fumantes de tabaco]. Likars'kaSprav [Internet]. 1992 julho;(7):40–2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1448983>

20. Minamisawa S, Komuro E, Niki E. Hemólise de eritrócitos de coelho induzida por fumaça de cigarro. *Ciência da Vida* [Internet]. 1990 janeiro;47(24):2207–15. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/002432059090151G>
21. Cohen RT, DeBaun MR, Blinder MA, Strunk RC, Field JJ. Fumar está associado a um risco aumentado de síndrome torácica aguda e dor entre adultos com doença falciforme. *Sangue* [Internet]. 6 de maio de 2010;115(18):3852–4. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/115/18/3852/27333/Smoking-is-associated-with-an-increased-risk-of>
22. Sadreameli SC, Eakin MN, Robinson KT, Alade RO, Strouse JJ. O fumo passivo está associado a hospitalizações mais frequentes em crianças com doença falciforme. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 março;91(3):313–7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24281>
23. West DC, Romano PS, Azari R, Rudominer A, Holman M, Sandhu S. Impacto do fumo ambiental do tabaco em crianças com doença falciforme. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 1 de dezembro de 2003;157(12):1197. Disponível em: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.157.12.1197>
24. Glassberg JA, Wang J, Cohen R, Richardson LD, DeBaun MR. Fatores de risco para maior utilização de DE em uma coorte multinacional de crianças com doença falciforme. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2012 junho;19(6):664–72. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1553-2712.2012.01364.x>
25. Carneiro-Proietti ABF, Kelly S, Miranda Teixeira C, Sabino EC, Alencar CS, Capuani L, et al. Perfil de ancestralidade clínica e genética de uma grande

coorte multicêntrica de doença falciforme no Brasil. Br J Haematol [Internet]. 2018 set;182(6):895–908. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15462>

26. Malta DC, Vieira ML, Szwarcwald CL, Caixeta R, Brito SMF, Reis AAC dos. Tendência de fumantes na população brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios 2008 e a Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Rev Bras Epidemiol [Internet]. 2015 dez;18(supl 2):45–56. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000600045&lng=pt&tlng=pt

27. Stelmach R, Fernandes FLA, Carvalho-Pinto RM, Athanazio RA, Rached SZ, Prado GF, et al. Comparison between objective measures of smoking and self-reported smoking status in patients with asthma or COPD: are our patient self-reports the truth? Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2015;41.

28. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definições das manifestações fenotípicas da doença falciforme. Am J Hematol [Internet]. 2009;NA-NA. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21550>

29. De Azevedo Barros MB, Lima MG, Medina L de PB, Szwarcwald CL, Malta DC. Desigualdades sociais em comportamentos de saúde entre adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Int J Equity Health [Internet]. 17 de dezembro de 2016;15(1):148. Disponível em: <http://equityhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-016-0439-0>

30. Guo Y, Busch MP, Seielstad M, Endres-Dighe S, Westhoff CM, Keating B, et al. Desenvolvimento e avaliação de uma matriz de genotipagem ampla do genoma da medicina transfusional. Transfusão [Internet]. 20 de janeiro de

2019;59(1):101–11. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.15012>

31. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, et al.

PLINK: Um conjunto de ferramentas para análises de associação de todo o genoma e de ligação baseada na população. Am J Hum Genet [Internet]. 2007

Set;81(3):559–75. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707613524>

32. Delaneau O, Coulonges C, Zagury JF. Shape-IT: novo algoritmo rápido e preciso

para inferência de haplótipos. BMC Bioinformática [Internet]. 16 de dezembro de

2008;9(1):540. Disponível em:

<https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-9-540>

33. Howie BN, Donnelly P, Marchini J. Um método de imputação de genótipo flexível

e preciso para a próxima geração de estudos de associação ampla do genoma.

Schork NJ, editor. PLoS Genet [Internet]. 19 de junho de 2009;5(6):e1000529.

Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1000529>

34. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, Durbin RM, Abecasis GR, Bentley DR, et

al. Uma referência global para a variação genética humana. Natureza [Internet].

1º de outubro de 2015;526(7571):68–74. Disponível em:

<http://www.nature.com/articles/nature15393>

35. Preço AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D. A

análise de componentes principais corrige a estratificação em estudos de associação do genoma. Nat Genet [Internet]. 23 de agosto de 2006;38(8):904–9.

Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ng1847>

36. Chen H. GMMAT: Testes de Associação de Modelos Mistos Lineares

Generalizados Versão 1.3.2. 2021.

37. Ward LD, Kellis M. HaploReg: um recurso para explorar estados de cromatina, conservação e alterações de motivos regulatórios em conjuntos de variantes geneticamente ligadas. Res de Ácidos Nucleicos [Internet]. 1 de janeiro de 2012;40(D1):D930–4. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkr917>
38. Pruim RJ, Welch RP, Sanna S, Teslovich TM, Chines PS, Gliedt TP, et al. LocusZoom: visualização regional dos resultados da varredura de associação em todo o genoma. Bioinformática [Internet]. 15 de setembro de 2010;26(18):2336–7. Disponível em: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article-lookup/doi/10.1093/bioinformatics/btq419>.
39. Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Palacios A, Rodríguez B, Reynales-Shigematsu LM, Pinto M, et al. The health and economic burden of smoking in 12 Latin American countries and the potential effect of increasing tobacco taxes: an economic modelling study. Lancet Glob Heal [Internet]. 2020 Oct;8(10):e1282–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X20303119>
40. World Health Organization. Tobacco [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
41. Palloni A, Novak B, Pinto-Aguirre G. The Enduring Effects of Smoking in Latin America. Am J Public Health [Internet]. 2015 Jun;105(6):1246–53. Available from: <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2014.302420>
42. Centers for Disease Control and Prevention. Tobacco-Related Mortality [Internet]. 2020. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_r

elated_mortality/index.htm

43. Quaak M, van Schooten FJ, van Schayck CP. Pharmacogenetics of smoking: how far to the clinic? *Pharmacogenomics* [Internet]. 2014 Apr;15(6):723–6. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.14.34>
44. Matoba N, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Takahashi A, Momozawa Y, et al. GWAS of smoking behaviour in 165,436 Japanese people reveals seven new loci and shared genetic architecture. *Nat Hum Behav* [Internet]. 2019 May 25;3(5):471–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41562-019-0557-y>
45. Malta DC, Vieira ML, Szwarcwald CL, Caixeta R, Brito SMF, Reis AAC dos. Tendência de fumantes na população Brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios 2008 e a Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2015 Dec;18(suppl 2):45–56. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000600045&lng=pt&tlng=pt
46. De Azevedo Barros MB, Lima MG, Medina L de PB, Szwarcwald CL, Malta DC. Social inequalities in health behaviors among Brazilian adults: National Health Survey, 2013. *Int J Equity Health* [Internet]. 2016 Dec 17;15(1):148. Available from: <http://equityhealthj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-016-0439-0>
47. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol* [Internet]. 2009;NA-NA. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.21550>.
48. Guo Y, Busch MP, Seielstad M, Endres-Dighe S, Westhoff CM, Keating B, et al. Development and evaluation of a transfusion medicine genome wide genotyping array. *Transfusion* [Internet]. 2019 Jan 20;59(1):101–11. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.15012>

Tabela 1. Comparação de dados demográficos entre os grupos 'Não Fumante' e 'Fumantes' dentro da Coorte REDS-III Brasil Doença Falciforme

	Não Fumantes (n=899)	Fumantes (n=332)	p valor
Gênero (masculino)	349 (38,82%)	164 (49,4%)	<0,001
Idade	30,55 ± 10,49	36,27 ± 12,66	<0,001
Raça Autodeclarada			
Branco	71 (7,89%)	22 (6,62%)	0,412
Negro	318 (35,37%)	112 (33,73%)	
Pardo	476 (52,94%)	185 (55,72%)	
Indígena	2 (0,22%)	3 (0,90%)	
Outro	31 (3,44%)	10 (3,01%)	
Tipo D			0,008
SS	224 (24,91%)	679 (204,51%)	
SC	87 (9,67%)	159 (47,89%)	
Sβ0	8 (0,89%)	33 (9,93%)	
Sβ+	4 (0,44%)	13(3,91%)	
Sβ+ grave	5 (0,55%)	12 (3,61%)	
SD	3 (0,33%)	4 (1,20%)	

Nível Escolar			
Nunca frequentou a escola	6 (0,66%)	4 (1,20%)	<0,001
1º ao 5º ano	158 (17,57%)	99 (29,81%)	
6º ao 9º ano	118 (13,12%)	65 (19,57%)	
Ensino médio	432 (48,05%)	129 (38,85%)	
Aprendeu a escrever enquanto adulto	6 (0,66%)	2 (0,60%)	
Curso Técnico	65 (7,23%)	8 (2,40%)	
Faculdade	111 (12,34%)	25 (7,53%)	
Mestrado	3 (0,33%)	0	

Tabela 2. Comparação dos resultados clínicos e laboratoriais entre os grupos 'Não Fumante' e 'Fumante' na Coorte REDS-III Brasil SCD

	Não Fumantes (n=899)	Fumantes (n=332)	p valor
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) - Sim (n/%)	7 (0,77%)	3 (0,90%)	0,494
Doença Pulmonar Restritiva - Sim (n/%)	9 (1,00%)	5 (1,50%)	0,592
Uso de Broncodilatador - Sim (n/%)	9 (1,00%)	5 (1,50%)	0,458
Uso doméstico de oxigênio - Sim (n/%)	2 (0,22%)	1 (0,30%)	0,804
Internações nos últimos 12 meses - Sim (n/%)	250 (27,80%)	109 (32,83%)	0,085
Doppler Transcraniano anormal - Sim (n/%)	41 (4,56%)	9 (2,71%)	0,665
Hipertensão Pulmonar - Sim (n/%)	69 (7,67%)	37 (21,6%)	0,085
Número de transfusões ao Longo da Vida			
1 a 5	231 (25,69%)	86 (25,90%)	0,865
6 a 10	140 (15,57%)	50 (15,06%)	
11 a 20	115 (12,79%)	43 (12,95%)	
21 a 40	95 (10,56%)	34 (10,24%)	
41 a 60	32 (3,56%)	13 (3,91%)	
61 a 80	17 (1,89%)	2 (0,60%)	

81 a 100	18 (2,00%)	6 (1,80%)	
>100	63 (7,00%)	19 (5,72%)	
Anticorpos de glóbulos vermelhos - Sim (n/%)	68 (7,56%)	26 (7,83%)	0,747
Hemoglobina	9,03 ± 1,89	9,36 ± 2,2	0,016
Contagem de leucócitos	10.221 ± 4.016	9.605 ± 3.811	0,025
Contagem de plaquetas	371.094 ± 149.176	337.042 ± 150.852	0,001
Bilirrubina Total	1,35 ± 0,47	1,42 ± 0,45	0,029
Bilirrubina Indireta	1 ± 1,154	0,85 ± 0,88	0,038
Ferritina	932,27 ± 1.839	963 ± 1.616	0,784
Hidroxiureia - Sim (n/%)	103 (11,45%)	323 (97,28%)	0,108
Crise de Dor - Sim (n/%)	827 (91,99%)	304 (91,56%)	0,461
Dor Neuropática - Sim (n/%)	15 (1,66%)	4 (1,2%)	0,554
Retinopatia - Sim (n/%)	80 (8,89%)	38 (11,44%)	0,265
Embolia Pulmonar - Sim (n/%)	12 (1,35%)	3 (0,90%)	0,538
Insuficiência Cardíaca Crônica - Sim (n/%)	57 (6,34%)	26 (7,83%)	0,322
AVC Isquêmico- Sim (n/%)	84 (9,34%)	30 (9,03%)	0,863
AVC hemorrágico - Sim (n/%)	7 (0,77%)	2 (0,60%)	0,747
Tromboembolismo Venoso - Sim (n/%)	26 (2,89%)	7 (2,10%)	0,451

Úlceras de pernas - Sim (n/%)	155 (17,24%)	64 (19,3%)	0,413
Síndrome Torácica Aguda - Sim (n/%)	192 (21,35%)	527 (158,73%)	0,847
Internações Hospitalares por Crise de Dor (média ± DP)	11,4 ± 30,5	9,85 ± 18,85	0,365
Internações Hospitalares por Síndrome Torácica Aguda (média ± DP)	3,52 ± 3,8	3,9 ± 4,28	0,310

Tabela 3. Análise multivariada de comparação entre os grupos 'Não Fumante' e 'Fumante'

Variáveis	OR (IC 95% OR)	p valor
Intercepto	0,118 (0,070; 0,192)	<0,001
Sexo		
Feminino	-	-
Masculino	1.741 (1.298; 2.339)	<0,001
Idade		
< 40 anos	-	-
40 anos ou mais	2.950 (2.155; 4.042)	<0,001
Nível escolar		
Baixo	2.163 (1.261; 3.821)	0,006
Médio	1,309 (0,802; 2,220)	0,297
Alto	-	-
Hemoglobina		
<P75%	-	-
≥ P75%	1.571 (1.144; 2.150)	0,005

Nível escolar: -Baixo (nunca cursou até o 5º ano), -Médio (6º ao 9º ano) do ensino médio e curso técnico), - Alto (graduação e mestrado)

Tabela 4. Variações de nucleotídeo único (SNVs) com associação sugestiva com o status de Fumante entre indivíduos com anemia falciforme em GWAS

Cromossoma	SNP ou Posição	Locus	<i>p</i> -valor
20	1059991	AL110114.1	$3,8 \times 10^{-7}$
20	rs11087854	AL110114.1	$6,1 \times 10^{-7}$
12	rs701023	NCOR2	$8,3 \times 10^{-7}$

Figura 1

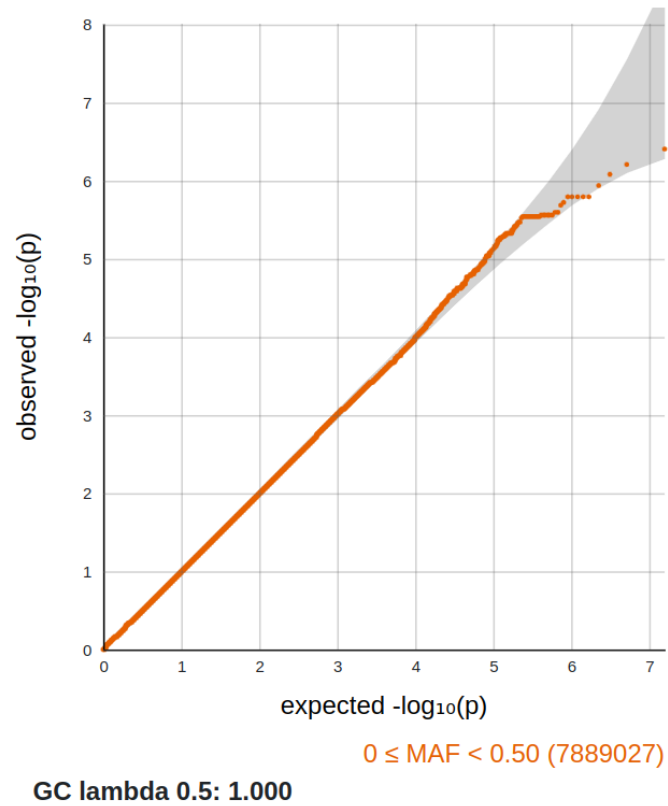


Figura 1 Gráfico QQ do observado (eixo y) versus esperado (eixo x) $-\log(P\text{-valores})$. O gráfico sugere que não houve inflação genômica ou outros fatores de confusão significativos

Figura 2

Manhattan Plot

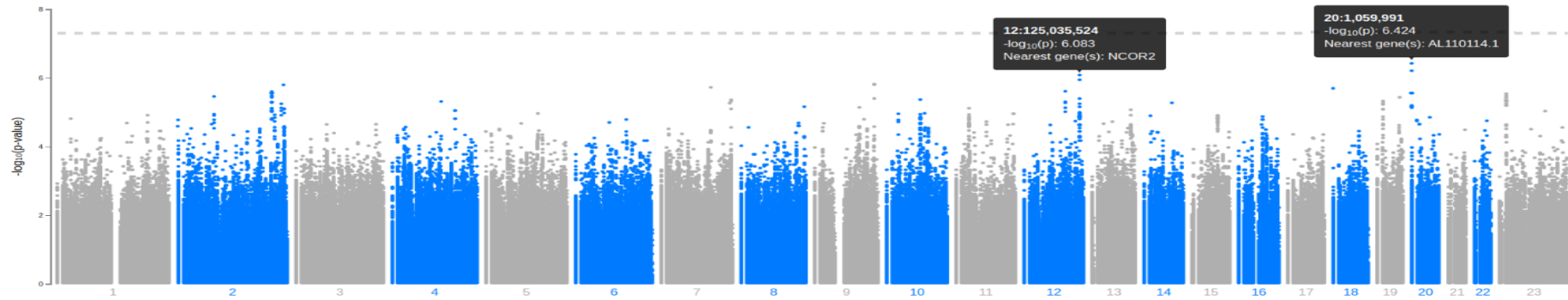


Figura 2 Gráfico de Manhattan do GWAS. O gráfico de Manhattan mostra os valores $-\log_{10} P$ do genoma plotados em relação à posição em cada cromossomo, mostrando a associação de SNPs com o status de fumante no estudo de coorte REDS-III Brasil SCD. Nenhum SNV atingiu significância em todo o genoma ($p < 5 \times 10^{-8}$). Os 3 principais SNVs estão no gene AL110114.1 e NCOR2.

Figura 3

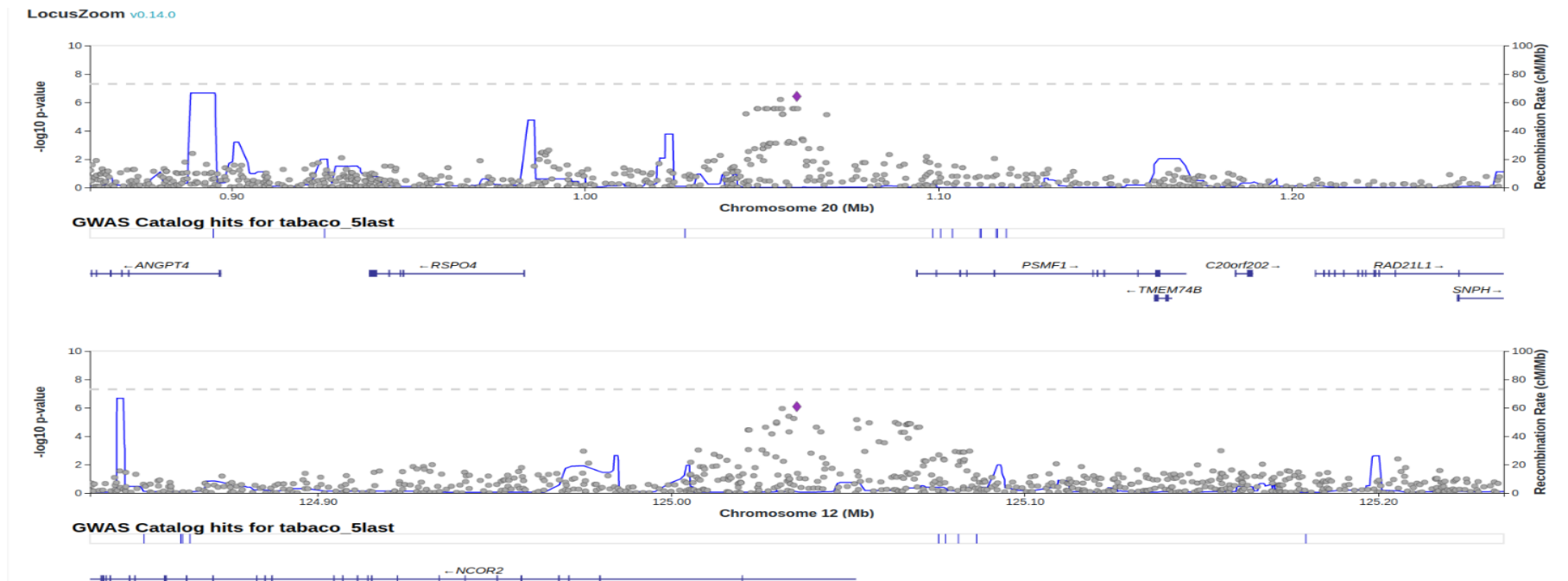


Figura 3. Gráfico regional nos cromossomos 22 e 12. O eixo y representa o negativo do logaritmo dos valores P para a associação dos SNVs com o status de fumante. SNVs são representados como pontos. O eixo x mostra as posições relativas dos SNVs nesta região do cromossomo, representando a taxa de recombinação em centimorgans (cM) por megabase (Mb). SNVs na posição 1059991 no cromossomo 20 e rs701023 no cromossomo 12 são representados por um losango roxo.

Material Suplementar

Tabela 1. Comparação univariada de dados demográficos entre os grupos, 'Ex-fumantes', 'Fumantes ativos' e 'Não Fumantes'.

	Ex-fumantes (n=251)	Fumantes ativos (n=80)	Não Fumantes (n=899)	p valor
Gênero (Masculino)	112 (44,62%)	51 (63,75%)	349 (38,82%)	<0,001
Idade	37,60± 12,30	32,33 ± 12,83	30,55 ± 10,49	<0,001
Raça Autodeclarada				0,475
Branco	13 (5,17%)	9 (11,25%)	71 (7,89%)	
Preto	85 (33,8%)	27 (33,75%)	318 (35,37%)	
Misturado	143 (56,97%)	41 (51,25%)	476 (52,94%)	
indiano	2 (0,79%)	1 (1,25%)	2 (0,22%)	
Outro	8 (3,18%)	2 (2,50%)	31 (3,44%)	
tipo SCD				0,06
SS	169 (67,33%)	54 (67,50%)	679 (75,52%)	
SC	68 (27,09%)	19 (23,75%)	159 (17,68%)	
Sβ0	6 (2,39%)	2 (2,50%)	33 (3,67%)	
SD	4 (1,59%)	0 (0%)	4 (0,44%)	
Sβ+ grave	3 (1,19%)	2 (2,50%)	12 (1,33%)	
Sβ+	1 (0,39%)	3 (3,75%)	13 (1,44%)	
Nível escolar				<0,001
Nunca frequentou a escola	3 (1,19%)	1 (1,25%)	6 (0,66%)	
1º ao 5º ano	76 (30,27%)	23 (28,75%)	158 (17,57%)	
6º-9º ano	41 (16,33%)	23 (28,75%)	118 (13,12%)	
Ensino médio	102 (40,63%)	27 (33,75%)	432 (48,05%)	
Aprendeu a escrever quanto adulto	2 (0,79%)	0	6 (0,66%)	
Curso Técnico	6 (2,39%)	2 (2,50%)	65 (7,23%)	
Faculdade	21 (8,36%)	4 (5,00%)	111 (12,34%)	
Mestrado	0	0	3 (0,33%)	

Na análise multivariada, sexo e idade alcançaram significância estatística

Tabela 2. Comparação univariada entre os grupos Ex-Fumantes, Fumantes Ativos e Não Fumantes, em termos de características clínicas e laboratoriais

	Ex-fumantes (n=251)	Fumantes ativos (n=80)	Não Fumante (n=899)	valor p
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) - Sim (n/%)	2 (0,79%)	1 (1,25%)	7 (0,77%)	0,661
Doença Pulmonar Restritiva - Sim (n/%)	3 (1,19%)	2 (2,50%)	9 (1,00%)	0,507
Internações nos últimos 12 meses - Sim (n/%)	77 (30,67%)	31 (38,75%)	250 (27,80%)	0,101
Doppler Transcraniano anormal - Sim (n/%)	7 (2,78%)	2 (2,50%)	41 (4,56%)	0,881
Hipertensão Pulmonar - Sim (n/%)	29 (11,55%)	8 (10,00%)	69 (7,67%)	0,162
Número de transfusões ao longo da vida				0,31
1 a 5	69 (27,49%)	17 (21,25%)	231 (25,69%)	
6 a 10	36 (14,34%)	14 (17,50%)	140 (15,57%)	
11 a 20	34 (13,54%)	8 (10,00%)	115 (12,79%)	
21 a 40	22 (8,76%)	12 (15,00%)	95 (10,56%)	
41 a 60	11 (4,38%)	2 (2,50%)	32 (3,55%)	
61 a 80	2 (0,79%)	0	17 (1,89%)	
81 a 100	5 (1,99%)	1 (1,25%)	18 (2,00%)	
>100	13 (5,17%)	6 (7,50%)	63 (7,00%)	
Anticorpos de glóbulos vermelhos - Sim (n/%)	22 (8,76%)	4 (5,00%)	68 (7,56%)	0,556
Hemoglobina	9,32 ± 2,188	9,49 ± 2,274	9,03 ± 1,89	0,055
Contagem de leucócitos	9.520 ± 3.925	9.913 ± 3.456	10.221 ± 4.016	0,072

Contagem de plaquetas	335.500 ± 151.606	343.429 ± 150.041	371.094 ± 149.176	0,005
Bilirrubina indireta	0,81 ± 0,829	1,01 ± 1,046	1 ± 1,154	0,047
Hidroxiureia - Sim (n/%)	82 (32,66%)	20 (25,00%)	103 (11,45%)	0,104
Crise de Dor - Sim (n/%)	229 (91,23%)	74 (92,50%)	827 (91,99%)	0,698
Dor Neuropática - Sim (n/%)	4 (1,59%)	0 (0%)	15 (1,66%)	0,506
Retinopatia - Sim (n/%)	31 (12,35%)	7 (8,75%)	80 (8,89%)	0,428
Embolia Pulmonar - Sim (n/%)	3 (1,19%)	0 (0%)	12 (1,33%)	0,579
InsuficiênciaCardíacaCrônica - Sim (n/%)	23 (9,16%)	3 (3,75%)	57 (6,34%)	0,154
AVC Isquêmico - Sim (n/%)	24 (9,56%)	5 (6,25%)	84 (9,34%)	0,612
AVC Hemorrágico - Sim (n/%)	2 (0,79%)	0 (0%)	7 (0,77%)	0,729
Tromboembolismo Venoso - Sim (n/%)	7 (2,78%)	0 (0%)	26 (2,89%)	0,305
Úlceras de Pernas - Sim (n/%)	49 (19,52%)	15 (18,75%)	155 (17,24%)	0,682
SíndromeTorácica Aguda - Sim (n/%)	144 (57,37%)	47 (58,75%)	529 (58,84%)	0,967

Na análise multivariada, nenhuma variável clínica ou laboratorial alcançou significância estatística.

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil ¿ REDSIII

Pesquisador: Ester cerdeira Sabino

Área Temática: Área 8. Pesquisa com cooperação estrangeira.

Versão: 5

CAAE: 02790812.0.1001.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 347.972

Data da Relatoria: 29/07/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se da análise de recurso, razão pela qual o item em questão faz parte do Parecer inicial.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se da análise de recurso, razão pela qual o item em questão faz parte do Parecer inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se da análise de recurso, razão pela qual o item em questão faz parte do Parecer inicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa propõe a formação de banco de dados e de amostras armazenadas de indivíduos portadores de anemia falciforme no Brasil possibilitando o desenvolvimento de novos exames, tratamentos ou produtos que terão impacto na terapia transfusional da população falciforme no Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide abaixo em "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide abaixo em "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Na pág. 4/7 do relatório de pesquisa lê-se: "Assim como em qualquer meio de armazenamento

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança das informações pessoais e genéticas do paciente". É considerado éticamente inaceitável que o pesquisador responsável não garanta o sigilo e a confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Para garantir a confidencialidade e sigilo dos participantes da pesquisa, nenhuma amostra será identificada nominalmente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações nos documentos intitulados "Anexo 3 TCLE adulto A e C.docx", página 3 de 6, item "Riscos de confidencialidade"; "Anexo 5 TCLE adulto B.docx", página 3 de 5, item "Riscos de confidencialidade"; "Anexo 4 TCLE menores A e C.docx", página 3 de 6, item "Riscos de confidencialidade"; "Anexo 6 TCLE menores B.docx", página 3 de 5, item "Riscos de confidencialidade". PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva "os desconfortos e riscos possíveis", a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: "existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança".

Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis.

Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida):

"Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

nome de cada participante da pesquisa.¿.

Conforme solicitado, esse trecho foi alterado nos seguintes documentos: ¿TCLE adulto A e C julho 2013¿, ¿TCLE adultos B julho 2013¿.

Nos documentos ¿TCLE menores A e C julho 2013¿ e ¿TCLE menores B julho 2013¿, o trecho foi alterado para:

¿Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter os dados da criança ou adolescente, pelo qual você é responsável, em sigilo e garantir a privacidade dele/dela. Para garantir a confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com o nome da criança ou do adolescente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.¿

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Na página 4/7, item "Metodologia Proposta", lê-se: "Trata-se de um estudo longitudinal multicêntrico a ser desenvolvido com o acompanhamento por três anos da história clínica do paciente com doença falciforme. Estudos observacionais descritivos e comparativos serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa". Solicita-se que sejam detalhadas todas as etapas metodológicas a serem cumpridas para o desenvolvimento da pesquisa.

RESPOSTA: Este é um estudo de coorte onde um número considerável de variáveis será coletado (as variáveis estão descritas no apêndice do questionário). As frequências básicas destas variáveis ainda não são conhecidas. Inicialmente, será feita uma distribuição de frequências, para que possamos avaliar como as variáveis se comportam. Então, na medida em que conhecermos as frequências básicas das doenças poderá ser calculado o poder para determinadas análises associativas. O plano de análise inicial será o seguinte:

Distribuição das frequências demográficas - análise das características demográficas da população estudada: idade, sexo, cor da pele, escolaridade, dentre outras. Distribuição das complicações da Doença Falciforme na população estudada. Correlações entre as variáveis demográficas, sociais com as patologias apresentadas e o tratamento realizado pelos centros. Comparação dos centros entre si, tendo em vista as características da população e as complicações e quadro clínico, evolução da doença, tipo de tratamentos. A priori não poderemos descrever todas as análises possíveis, podemos descrever e estamos fazendo todas as variáveis que serão colhidas (o questionário foi anexado). Se houver qualquer proposta de modificação em relação ao tipo de

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 347.972

informação coletada ou exame realizado será feita uma re-submissão ao CEP, para aprovação prévia. Todos os procedimentos de análise e seus resultados, bem como as publicações produzidas serão reportados nos relatórios anuais do projeto.

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta como resposta a esta pendência, a descrição das etapas metodológicas a serem cumpridas durante o estudo. Entretanto não foi descrito no item "Metodologia Proposta" do projeto de pesquisa, as etapas a serem cumpridas durante o estudo. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: segue em anexo o projeto, arquivo "Projeto Falciforme julho 2013" incluindo no item Metodologia as etapas metodológicas descritas acima.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Na página 4/7, item "Metodologia Proposta", lê-se: "Estudos observacionais descritivos e comparativos serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa". É necessário que sejam esclarecidos quais os estudos que serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa e quais estratégias metodológicas serão utilizadas para o desenvolvimentos dos mesmos. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Esta questão está respondida no item 2, acima.

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta como resposta a esta pendência, a descrição das etapas metodológicas a serem cumpridas durante o estudo. Entretanto não foi descrito no item "Metodologia Proposta" do projeto de pesquisa, quais os estudos que serão desenvolvidos durante o decorrer da pesquisa e quais estratégias metodológicas serão utilizadas para o desenvolvimento dos mesmos. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: Todos os estudos foram descritos no projeto de pesquisa. Segue em anexo o projeto, incluindo no item Metodologia as etapas metodológicas descritas acima. O que queremos dizer com estudos observacionais é, por exemplo: suponhamos que 600 casos apresentem síndrome torácica aguda. Se isso acontecer teremos numero suficiente para fazer uma análise sobre as variáveis associadas a esta morbidade entre pacientes com anemia falciforme. Entretanto, caso essa síndrome seja encontrada em apenas 6 indivíduos, não será possível achar correlação com esta morbidade. Nós não sabemos a priori qual a frequência das comorbidades. No entanto enviaremos relatórios anuais aos CEP e informaremos todos os achados e os novos passos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quanto ao TCLE intitulado "TCLE para adulto, etapas A e C.pdf":

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

- a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- b) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- c) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

f) Na página 2/5 do documento, item "O que vai acontecer se eu concordar em participar do estudo e doar meu material biológico?" lê-se: "Suas amostras ficarão armazenadas permanentemente no repositório". É importante que seja estabelecido o tempo de guarda do material biológico no repositório. O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos (item 12 da Resolução CNS 441). Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Em atenção à solicitação do parecer CONEP e à Resolução 441/11, item 12.I, o trecho foi alterado para: "Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização dessa pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais, caso o Biorrepositório seja renovado pelo Comitê de Ética".

ANÁLISE: O trecho alterado acima citado pelo pesquisador responsável, não se encontra de forma idêntica (Ipsis litteris) ao apresentado no documento intitulado "TCLE para adulto, etapas A e C.pdf", apesar do sentido da frase continuar o mesmo. PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: Conforme solicitado, o trecho "Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização dessa pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais, caso o Biorrepositório seja renovado pelo Comitê de Ética" foi recortado e colado nos anexos ζTCLE adultos A e C julho 2013ζ e ζTCLE menores A e C julho 2013ζ.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

g) Nas páginas 2 e 3/5, do documento, item "Riscos de confidencialidade" lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Contudo, trabalharemos muito para manter seus dados em sigilo". É considerado eticamente inaceitável a não garantia do pesquisador responsável quanto à confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Foi acrescentada a seguinte frase: "Para garantir sua confidencialidade e sigilo, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações obtidas. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva "os desconfortos e riscos possíveis", a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: "existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança.". Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis. Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa." Conforme solicitado, o trecho acima foi alterado no anexo "TCLE adultos A e C julho 2013".

ANÁLISE: **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

- h) **PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862**
- i) **PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862**
- j) **PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862**
- k) **PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862**
- l) **PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862**
- m) **PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862**
- n) **PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862**

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 347.972

5. Quanto ao TCLE intitulado "TCLE para adultos etapa B.pdf":

a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

6. No documento TCLE intitulado "TCLE para adultos etapa B.pdf":

a) Nas páginas 2 e 3/4 do documento, item "Riscos de confidencialidade", lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Contudo, trabalharemos muito para manter os seus dados em sigilo". O termo "trabalharemos muito para manter os seus dados em sigilo" não traz a garantia do pesquisador responsável quanto à manutenção da confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa, o que é eticamente inaceitável. Solicita-se adequação. RESPOSTA: Foi acrescentada a seguinte frase, na sequência da frase citada: "Para garantir sua confidencialidade e sigilo, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos, como por exemplo, AB123. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações dos documentos. Ademais, a frase não se encontra de forma idêntica (Ipsis litteris) ao apresentado no documento intitulado "Anexo 5 TCLE adulto B.docx". PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV, 1.b, que exige que o TCLE descreva os desconfortos e riscos possíveis, a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 347.972

Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): ¿Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter seus dados em sigilo e garantir a sua privacidade. Para garantir sua confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.¿ Conforme solicitado, o trecho acima foi alterado no anexo ¿TCLE adulto B julho 2013¿.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- b) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- c) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862
- f) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

7. Quanto ao TCLE intitulado "TCLE para menores etapas A e C.pdf":

a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

b) Na página 2/5 do documento, item: "O que vai acontecer se eu concordar com a participação do meu depende no estudo e doação material biológico dele?", lê-se: "As amostras do paciente ficarão armazenadas permanentemente no repositório". Deve ser informado que as amostras que constituirão o biorrepositório poderão ser armazenadas por até 10 anos, de acordo com o Art. 1º, item 12 da Resolução CNS 441/2011: "O prazo de armazenamento de material biológico humano em Biorrepositório deve estar de acordo com o cronograma da pesquisa correspondente e pode ser autorizado por até dez anos.". Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Em atenção à solicitação do parecer CONEP e à Resolução 441/11, item 12.I e 12.II, o trecho foi alterado para: "Suas amostras ficarão armazenadas no Biorrepositório durante a realização dessa pesquisa e poderão permanecer armazenadas por até 10 anos, ou mais caso o Comitê de Ética em Pesquisa aprove".

ANÁLISE: A pesquisadora responsável acrescentou a frase ao documento intitulado "Anexo 4 TCLE menores A e C.docx", esclarecendo o tempo de permanência das amostras em Biorepositório, em

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

atendimento a essa solicitação. Entretanto, não retirou a frase do parágrafo em que é dito: "As amostras do paciente ficarão armazenadas permanentemente no repositório", o que pode vir a gerar dúvidas aos participantes em relação ao tempo de retenção do material biológico coletado, se permanentemente ou se por dez anos. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: O trecho: "As amostras do paciente ficarão armazenadas permanentemente no repositório", foi excluído do TCLE menores A e C julho 2013 e do TCLE adultos A e C julho 2013.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

c) Na página 3/5 do documento, item "Riscos de confidencialidade", lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Contudo, trabalharemos muito para manter os dados do paciente em sigilo.". O termo "trabalharemos muito para manter os seus dados em sigilo" não traz a garantia do pesquisador responsável quanto à manutenção da confidencialidade dos dados resultantes da pesquisa, o que é eticamente inaceitável. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Foi acrescentada a seguinte frase: "Para garantir sua confidencialidade e sigilo, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações dos documentos. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entretanto, entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva os desconfortos e riscos possíveis, a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): ¿Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter os dados da criança ou adolescente, pelo qual você é responsável, em sigilo e garantir a privacidade dele/dela. Para garantir a confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com o nome da criança ou do adolescente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.¿
Conforme solicitado, o trecho acima foi alterado no anexo ¿TCLE menores A e C julho 2013¿.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

f) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

8. Quanto ao documento TCLE para menores etapa B:

a) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

b) Na página 3/4 do documento, item "Riscos de confidencialidade", lê-se: "Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança.". É eticamente inaceitável que o pesquisador não garanta a confidencialidade dos dados coletados e originados durante a realização da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Foi incluído o seguinte: "Para garantir a confidencialidade e sigilo do paciente, nenhuma amostra será identificada com seu nome, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa."

ANÁLISE: A pesquisadora responsável apresenta formas de anonimização das amostras e dos dados coletados, entretanto, ainda mantém a afirmação sobre a possibilidade de quebra de segurança das informações dos documentos. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: Tomamos todos os cuidados para garantir a confidencialidade de todos os participantes da pesquisa. Entendemos que em qualquer situação existe a possibilidade de que essa quebra aconteça, podemos citar como exemplo situações em que hackers entraram em sistemas

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

bancários ou o roubo de computadores/laptops. São situações imprevisíveis, que fogem ao nosso controle. Assim, em atenção à Resolução 196/96, IV,1.b, que exige que o TCLE descreva os desconfortos e riscos possíveis, a equipe de pesquisa compartilha o sentimento de que estamos sendo mais éticos se informarmos esse risco. Desta maneira, consideramos importante manter esse alerta nos TCLE: existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. Durante a audiência, o membro da CONEP que nos recebeu também concordou que esta informação pode e deve fazer parte do nosso TCLE. Ele sugeriu, entretanto que mudássemos a frase seguinte enfatizando que estamos garantindo confidencialidade e tomando todas as medidas possíveis. Assim este paragrafo fica redigido da seguinte forma (em negrito a nova frase enfatizando que a confidencialidade está garantida): **Porém, assim como em qualquer meio de armazenamento de dados, existe uma pequena possibilidade de quebra de segurança. No entanto tomaremos todas as medidas para manter os dados da criança ou adolescente, pelo qual você é responsável, em sigilo e garantir a privacidade dele/dela. Para garantir a confidencialidade, nenhuma amostra será identificada com o nome da criança ou do adolescente, mas por códigos. Apenas a pesquisadora responsável e funcionários designados por ela poderão associar os códigos que identificarão as amostras ao nome de cada participante da pesquisa.** Conforme solicitado, alteramos o trecho acima no anexo TCLE menores B julho 2013.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

c) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

d) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

e) PENDÊNCIA ATENDIDA NO PARECER CONEP 285.862

9. Solicita-se que seja elaborado e apresentação dos Termos de Assentimento aos participantes menores de 18 anos. Os documentos devem ser elaborados em linguagem adequada às diferentes faixas etárias, podendo ser ilustrado.

RESPOSTA: Foram incluídos 3 modelos de Termos de Assentimento.

ANÁLISE:

a-Na página 1/3 do documento intitulado "CD REDS Aim B Assent Control Group_Portuguese receberam transfusão enviado.docx". O título da pesquisa apresentado no documento não é o mesmo apresentado na Folha de Rosto (mesmo se tratando de uma segunda fase de pesquisa, o título original deverá constar no documento, com um breve esclarecimento da fase da pesquisa).

Recurso: Incluímos, na verdade, 2 Termos de Assentimentos, agora renomeados para

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

¿Assentimento A e C julho 2013¿ e ¿Assentimento B julho 2013¿. Para atender à solicitação CONEP, incluímos nos 2 Termos de Assentimento o título original e o de cada subprojeto. Incluímos ainda um breve esclarecimento da fase da pesquisa. O texto do ¿Assentimento A e C julho 2013¿ ficou assim: ¿PROJETO: Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil - REDSIII Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização. Este é o primeiro subprojeto onde vamos coletar informações e sangue de crianças que tenham a mesma doença que você. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender porque o sangue transfundido causa ou não reação em você.¿ Incorporamos essa alteração também no ¿TCLE Adulto A e C julho 2013¿, esse trecho foi alterado para: ¿ Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil ¿ REDS III Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização. Você está sendo convidado a participar desse primeiro subprojeto, onde vamos coletar informações e sangue de pessoas que tenham a mesma doença que você. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender porque o sangue transfundido causa ou não reação em você¿ Incorporamos essa alteração também no ¿TCLE menores A e C julho 2013¿, esse trecho foi alterado para: ¿ Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil ¿ REDS III - Parte I. Sub-projeto: Estabelecimento da coorte de Doença Falciforme, criação de banco de amostras biológicas e determinantes genéticos da aloimunização.

O paciente, menor de 18 anos, sob sua responsabilidade, está sendo convidado a participar desse primeiro subprojeto, onde vamos coletar informações e sangue de pessoas que tenham a doença falciforme. Esta fase vai coletar as informações mais importantes do estudo para entender porque o sangue transfundido causa ou não reação nas crianças ou adolescentes. ¿ O texto do ¿Assentimento B julho 2013¿ ficou assim: ¿...projeto¿Estudo longitudinal multicêntrico da doença falciforme no Brasil ¿ REDSIII¿. Sub-projeto: ¿Mudanças nos perfis de expressão do RNAm e perfis de quimiocinas/citocinas associados a transfusões em subpopulações falciformes selecionadas ¿. Estamos convidando você a fazer parte desta pesquisa para entender melhor o que ocorre no sangue dos pacientes com doença falciforme após a transfusão de sangue. ¿ Incorporamos essa alteração também no ¿TCLE menores B julho 2013¿, esse trecho foi alterado para:

¿ Título do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil ¿ REDS III Sub-projeto: ¿Mudanças nos perfis de expressão do RNAm e perfis de quimiocinas/citocinas associados a transfusões em subpopulações falciformes selecionadas¿. O paciente, menor de 18 anos que esta sob sua responsabilidade, está sendo convidado a participar desta etapa, que tem o

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

objetivo de caracterizar o que ocorre no sangue dos pacientes com doença falciforme após a transfusão de sangue. ç Incorporamos essa alteração também no çTCLE adultos B julho 2013ç, a redação ficou assim: ç Titulo do projeto: Estudo longitudinal multicêntrico da Doença Falciforme no Brasil ç REDS III Sub-projeto: çMudanças nos perfis de expressão do RNAm e perfis de quimiocinas/citocinas associados a transfusões em subpopulações falciformes selecionadasç. Você está sendo convidado a participar desta etapa, que tem o objetivo de caracterizar a resposta imunológica e as variações genéticas que ocorrem após a transfusão de sangue em pacientes com doença falciforme. ç Desta maneira, os dois termos de assentimento e os 4 TCLE informam o título da pesquisa, tal como consta na folha de rosto, o título do respectivo subprojeto e um breve esclarecimento da fase da pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

b-Na página 1/3 do documento intitulado "SCD REDS Aim B Assent Control Group_Portuguese receberam transfusão enviado.docx", na frase: "Você pode escolher se deseja ou não que fazer parte deste estudo.". O texto necessita de revisão gramatical.

c-Na página 1/3 do documento intitulado "CD REDS Aim B Assent Control Group_Portuguese receberam transfusão enviado.docx", na frase; "Eu tenho que participar deste estudo de pesquisa? Você não tem que participapr nesta pesquisa, se você não quiser.". O texto necessita de revisão gramatical.

d-Na página 2/3 do documento intitulado "SCD REDS Aim B Assent Control Group_Portuguese receberam transfusão enviado.docx", na frase: "Sempre que possível, iremos colher amostra de sangue junto com o sangue que precisa ser colhido para o seu tratamento, mas algumas vezes isso não será possível e teremos que colher uma amostra de sangue só para a pesquisa". A frase está redigida de maneira confusa. Deverá ser escrita de forma mais clara e compreensível.

e-Na página 1/3 do documento intitulado "Informed Assent Aim A and C in Portuguese enviado.docx" O título da pesquisa apresentado no documento não é o mesmo apresentado na Folha de Rosto (mesmo se tratando de uma segunda fase de pesquisa, o título original deverá constar no documento, com um breve esclarecimento da fase da pesquisa).

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: Esta resposta encontra-se no item 9a, acima.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 347.972

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

BRASILIA, 06 de Agosto de 2013

Assinador por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br