

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Desenvolvimento de um método por cromatografia líquida de
alta eficiência acoplada à espectrometria de massas em
tandem (HPLC-MS/MS) para diagnóstico de intoxicações
agudas por ácido valpróico**

JULIANA BLUME DE OLIVEIRA

Porto Alegre, 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Desenvolvimento de um método por cromatografia líquida de alta
eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem
(HPLC-MS/MS) para diagnóstico de intoxicações agudas por ácido
valpróico**

Dissertação apresentada por Juliana
Blume de Oliveira para obtenção do
GRAU DE MESTRE em Ciências
Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Dutra Arbo

Porto Alegre, 2024

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 28/03/2024, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Diego Fontana de Andrade

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Prof. Dr. Tiago Franco De Oliveira

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Profa. Dra. Marina Venzon Antunes

Universidade Feevale

CIP - Catalogação na Publicação

de Oliveira, Juliana Blume

Desenvolvimento de um método por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem (HPLC-MS/MS) para diagnóstico de intoxicações agudas por ácido valpróico / Juliana Blume de Oliveira. -- 2024.

77 f.

Orientador: Marcelo Dutra Arbo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. cromatografia. 2. ácido valpróico. 3. intoxicações. 4. Rio Grande do Sul. I. Arbo, Marcelo Dutra, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido sob a orientação do Prof. Dr. Marcelo Dutra Arbo, no Laboratório de Toxicologia do Departamento de Análises da Faculdade de Farmácia da UFRGS, no Núcleo de Análise Laboratorial do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul e na Central Analítica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), com financiamento da CAPES e FAPERGS.

Dedico este trabalho a minha mãe, Elisabete Blume, que sempre acreditou em mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família que sempre apoiou meus estudos, e aos meus pais que seguem cuidando de mim onde quer que estejam.

Agradeço aos meus amigos que estiveram comigo durante toda minha trajetória e estavam sempre dispostos a me ouvir e oferecer um ombro amigo nos dias difíceis.

Agradeço ao Prof. Dr. Marcelo Dutra Arbo pela orientação e por ter me aceitado mesmo sem me conhecer.

Agradeço ao pessoal do CIT/RS pelo equipamento e suporte prestado, especialmente ao Bruno Pereira dos Santos.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, a Faculdade de Farmácia e a Central Analítica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre por fornecerem a estrutura para realização deste trabalho.

RESUMO

O ácido valpróico (VPA) é amplamente usado para tratar epilepsia, convulsões, distúrbios bipolares e enxaquecas, agindo como depressor do sistema nervoso central. O VPA é o medicamento antiepiléptico mais comumente utilizado, porém, sua estreita faixa terapêutica pode levar a sintomas graves de intoxicação. Seu uso generalizado também aumenta o risco de uso deliberado para suicídio, com sintomas de intoxicação incluindo letargia, sedação, vômitos e taquicardia. A toxicidade da sobredosagem pode levar a complicações graves, como defeitos cardíacos, parkinsonismo e trombocitopenia. O objetivo deste trabalho foi estudar os métodos de extração de VPA em amostras biológicas de plasma e desenvolver um método quantitativo para análise de amostras recebidas pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS), provenientes do atendimento de casos de toxicologia de emergência. Foi aplicado um método de extração utilizando a técnica de extração em fase sólida híbrida com precipitação de proteínas (HybridSPE-PPT), seguido por análise por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS), o qual se mostrou eficaz na detecção de VPA em amostras de plasma, com um tempo de execução cromatográfica de 4 minutos. O método foi validado de acordo com as diretrizes da Norma ANSI/ASB 036, demonstrando um limite de quantificação inferior a 20 µg/mL e uma precisão satisfatória (CV<9%). Para confirmar a aplicabilidade do método, foram analisadas 13 amostras de plasma de casos *in vivo* com suspeita de intoxicação por VPA, atendidos pelo CIT/RS.

Palavras-chave: ácido valpróico; cromatografia; hybridSPE; intoxicações; Rio Grande do Sul.

ABSTRACT

Development of a high-performance liquid chromatography method coupled to tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) for diagnosing acute valproic acid poisoning

Valproic acid (VPA) is widely used to treat epilepsy, seizures, bipolar disorders and migraines, acting as a central nervous system depressant. VPA is the most commonly used antiepileptic drug, however, its narrow therapeutic range can lead to severe symptoms of intoxication. Its widespread use also increases the risk of deliberate use for suicide, with symptoms of intoxication including lethargy, sedation, vomiting and tachycardia. The toxicity of overdose can lead to serious complications such as heart defects, parkinsonism and thrombocytopenia. The objective of this work was to study VPA extraction methods in biological plasma samples and develop a quantitative method for analyzing samples received by Toxicological Information Center of Rio Grande do Sul (CIT/RS), from emergency toxicology cases. An extraction method was applied using the hybrid solid phase extraction technique with protein precipitation (HybridSPE-PPT), followed by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) analysis, which proved to be effective in detecting VPA in plasma samples, with a total chromatographic run time of 4 minutes. The method was validated according to the ANSI/ASB 036 guideline, demonstrating a lower limit of quantification below 20 µg/mL and satisfactory precision (CV<9%). To confirm the applicability of the method, 13 plasma samples were analyzed from *in vivo* cases suspected of VPA poisoning, attended by CIT/RS.

Keyword: chromatography; hybridSPE; poisonings; Rio Grande do Sul; valproic acid.

LISTA DE ABREVIATURAS

CIT/RS	Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul
FDA	Food and Drug Administration
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
HPLC-MS/MS	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem
HPLC-UV	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de ultravioleta
HybridSPE-PPT	Fase sólida híbrida com precipitação de proteínas
LLE	Extração líquido-líquido
LPME	Microextração em fase líquida
m/z	Relação massa/carga
SPME	Microextração em fase sólida
SUS	Sistema Único de Saúde
VPA	Ácido valpróico

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	17
OBJETIVOS	21
Objetivo Geral	21
Objetivos específicos	21
CAPÍTULO I: ARTIGO	23
Valproic acid extraction methods in human samples using gas chromatography: a review	24
CAPÍTULO II: ARTIGO	35
Fast determination of valproic acid in plasma samples from poisoning cases using HybridSPE-precipitation and LC-MS/MS	36
DISCUSSÃO	59
CONCLUSÕES	61
REFERÊNCIAS	63
ANEXOS	67
1. Parecer consubstanciado do CEP - UFCSPA	67
2. Parecer consubstanciado do CEP - Secretaria da saúde	72

INTRODUÇÃO

As intoxicações apresentam-se como grave problema mundial de saúde pública, vitimando aproximadamente 500 mil pessoas/ano segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Um estudo realizado com base nos casos de intoxicação da Rede Nacional de Centros de Controle de Intoxicações aponta a tentativa de suicídio (41%) e os acidentes individuais (35,3%) como as principais circunstâncias de intoxicações (MATHIAS et al., 2019). Entre os agentes tóxicos, destacam-se os medicamentos, principalmente os que atuam no sistema nervoso central (MAIOR et al., 2017). A cada adulto que se suicida, pelo menos outros 20 atentam contra a própria vida. No Brasil, ocorrem cerca de 10 mil mortes por suicídio por ano, com valores estáveis ao longo dos últimos anos (SANTOS et al., 2021). O estado do Rio Grande do Sul tem apresentado, historicamente, a maior taxa de suicídio entre as Unidades da Federação brasileira. Em 2015, foram 10,5 casos por 100 mil habitantes, e em 2016 foram 11,0/100 mil habitantes (FRANCK et al., 2020a,b). Os medicamentos são os agentes mais utilizados nas tentativas de suicídio registradas em 2022, com 6.726 casos, representando cerca de 86,2% dos casos totais de tentativas de suicídio (CIT-RS, 2023).

Em agosto de 1976 foi criado o Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) com o objetivo de prestar assessoria e orientação frente à ocorrência de acidentes tóxicos. Com o aumento progressivo de casos de intoxicações, ressalta-se a importância da determinação de agentes tóxicos envolvidos no processo da intoxicação, para que se proceda o melhor tratamento e manejo correto do paciente, proporcionando o prognóstico adequado do mesmo.

De acordo com o Relatório Anual de 2022 do CIT/RS, Brasil, foram registrados 18.803 casos de intoxicação por medicamentos. Entre eles, a classe dos anticonvulsivantes foi responsável por 1.036 casos, sendo o ácido valpróico (VPA) o principal agente desta classe, com 410 casos. Desses casos, 372 foram intencionais, envolvendo tentativas de suicídio/aborto, violência/homicídio/abuso ou abuso de substâncias ilícitas. No mesmo ano, o CIT-RS registrou 23 óbitos em 25.524 solicitações atendidas relacionadas a exposições humanas. Os principais grupos de agentes envolvidos nos registros

de óbitos foram medicamentos e produtos veterinários (43,5% e 13,0%, respectivamente). A principal circunstância associada aos registros de óbito foram as tentativas de suicídio, correspondendo a 69,6% dos casos. Das 10 mortes registradas devido aos medicamentos, três envolveram o uso de VPA. Atualmente não há um método disponível para a quantificação do VPA no CIT/RS. Com o aumento dos casos de intoxicações e o número de substâncias utilizadas, ressalta-se a importância da determinação dos agentes envolvidos no processo de intoxicação. A partir disso, é possível aumentar a efetividade do tratamento, diminuir possíveis sequelas, além de evitar medidas terapêuticas desnecessárias.

O VPA é amplamente utilizado como um fármaco importante para o tratamento de epilepsia, convulsões, distúrbios bipolares e enxaquecas, os principais sintomas da intoxicação leve a moderada são letargia, sedação, vômitos e taquicardia (HERNANDEZ et al., 2017). O VPA atua como depressor do sistema nervoso central (SNC) na concentração sérica terapêutica. O VPA eleva os níveis do neurotransmissor inibidor ácido gama-aminobutírico (GABA) e prolonga a recuperação dos canais de sódio inativados, essas propriedades são responsáveis pela sua ação depressora geral do SNC, ele também altera o metabolismo dos ácidos graxos, com comprometimento da beta-oxidação mitocondrial e interrupção do ciclo da uréia, podendo causar hiperamonemia, hepatotoxicidade, distúrbios metabólicos, pancreatite, edema cerebral e depressão da medula óssea (KEARNEY, 2014). Devido ao amplo uso do VPA como fármaco antiepilético, ele tem sido deliberadamente usado para fins suicidas. A toxicidade da overdose de VPA em humanos também inclui defeitos cardíacos, parkinsonismo, trombocitopenia, disfunção plaquetária e anemia aplásica (JAIN et al., 2015).

O VPA foi o primeiro fármaco antiepilético aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e é considerado o medicamento antiepilético mais comumente usado para tratamento em monoterapia em todo o mundo (GUO et al., 2019). Quimicamente, o VPA é um ácido graxo ramificado de cadeia curta com 8 carbonos, composto por dois grupos propil e uma porção de ácido acético, também conhecido como ácido 2-propilpentanóico, que é líquido à temperatura ambiente (LEIS et al., 2003; LIPSKA et al., 2021). O medicamento está disponível em comprimidos, solução injetável, solução oral, grânulos e

cápsulas (COSTA et al., 2019). Mais comumente, o VPA é entregue na forma de seu sal sódico ou como divalproato de sódio (figura 1), um complexo estável, constituído por proporções iguais de VPA e do sal valproato de sódio (GROTE & CHEN, 2014).

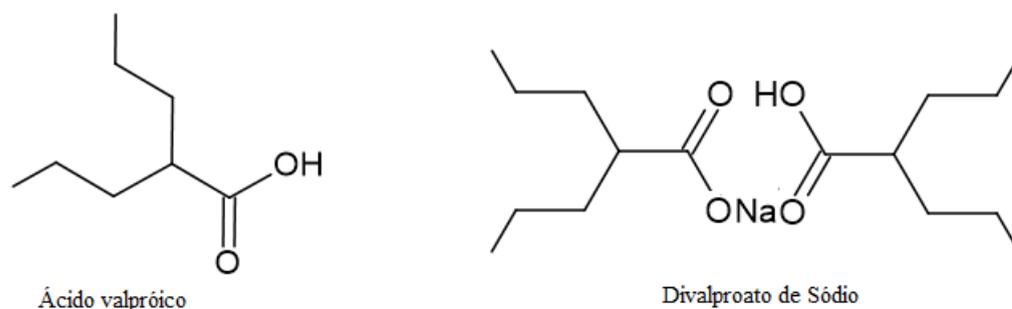


Figura 1. Estrutura química do ácido valproico e do divalproato de sódio.

Fármacos anticonvulsivantes, como VPA, fenitoína, primidona e fenobarbital têm uma faixa terapêutica estreita. A dose terapêutica de VPA está na faixa de 50 a 100 µg/mL (CHEN et al., 2012). Se o paciente não tomar a dose diária corretamente, a intoxicação acidental pode ser a consequência. Os sintomas de tal intoxicação são sonolência ou hiperatividade, confusão, ataxia ou coma. Após a ingestão de VPA, foi relatada ausência de todos os reflexos do tronco cerebral, incluindo respostas pupilares ausentes à luz, imitando morte cerebral (MEYER et al., 2011).

Ao longo dos anos, foram desenvolvidos diversos métodos analíticos para o monitoramento terapêutico de medicamentos em matrizes biológicas. Estes incluem imunoenaios (SUZUKI et al., 2011), cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de ultravioleta (HPLC-UV) (CHEN et al., 2012; ZHANG et al., 2014) e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS) (LEIS et al., 2003; NAMERA et al., 2022). Cada um desses métodos apresenta suas próprias vantagens e limitações. Os imunoenaios, apesar de sua facilidade de uso e alta sensibilidade, carecem de seletividade (GU et al., 2020). Tanto os métodos HPLC-UV quanto GC-MS oferecem alta sensibilidade, porém a maioria exige derivatização prévia para converter o analito em um componente detectável, o que aumenta o tempo da análise (DENG et al., 2006; SHAHDOUSTI et al., 2007; JAIN et al., 2015).

Sendo assim, é necessário que se desenvolva um método analítico rápido e sensível, aplicável à rotina de emergência, que proporcione a detecção e quantificação do VPA em material biológico humano para que se possa realizar o monitoramento à sua exposição em casos de intoxicação acidental e tentativas de suicídio.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Desenvolver um método analítico quantitativo para análise de ácido valpróico (VPA) em amostras de plasma de pacientes oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS), a fim de auxiliar no diagnóstico de casos de intoxicações agudas e tentativas de suicídio atendidos pelo CIT-RS.

Objetivos específicos

- Comparar diferentes métodos de extração para obtenção dos analitos;
- Validar metodologia analítica para a identificação e quantificação do VPA;
- Aplicar o método desenvolvido em amostras de casos reais, atendidos pelo CIT-RS.

CAPÍTULO I: ARTIGO

Valproic acid extraction methods in human samples using gas chromatography: a review

O Capítulo 1 consiste de um artigo científico publicado, conforme referência abaixo, que ocupa as páginas 26 a 34 do texto completo da dissertação defendida. Este artigo constitui uma revisão de literatura sobre os métodos de extração de ácido valpróico em amostras biológicas humanas utilizando cromatografia gasosa.

Blume de Oliveira, J., Pereira dos Santos, B., & Arbo, M. (2024). Valproic acid extraction methods in human samples for gas chromatography analysis: a review. *Drug Analytical Research*, 8(1), 3–12. <https://doi.org/10.22456/2527-2616.138963>

CAPÍTULO II: ARTIGO

Fast determination of valproic acid in plasma samples from poisoning cases using HybridSPE-precipitation and LC-MS/MS

O Capítulo 2, localizado entre as páginas 36 e 58 do texto completo da dissertação defendida, foi omitido devido à submissão do manuscrito para publicação em periódico científico. Este artigo descreve o desenvolvimento e validação de um método analítico utilizando cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem (HPLC-MS/MS) para a determinação de ácido valpróico em amostras de plasma humano, utilizando fase sólida híbrida com precipitação de proteínas. O método foi desenvolvido e validado de acordo com as diretrizes da Norma ANSI/ASB 036 Guideline. Para demonstrar sua aplicabilidade, foram analisadas 13 amostras de plasma de casos suspeitos de intoxicação.

DISCUSSÃO

A avaliação quantitativa do VPA em amostras humanas representa uma atividade de suma importância no contexto clínico, especialmente em situações de intoxicação. A aplicação de metodologias sensíveis, específicas, de fácil implementação e alta precisão, como a cromatografia, é essencial para assegurar um diagnóstico efetivo das intoxicações. Procedimentos de tratamento de amostras comuns para a determinação do VPA frequentemente envolvem a etapa de derivatização prévia à análise. Nesse sentido, a concepção de uma técnica de extração que seja rápida e dispensável de derivatização surge como uma estratégia fundamental para otimizar o tempo de análise e os recursos envolvidos.

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura abrangendo o período de 2001 a 2022, com foco nos principais métodos empregados para a extração do VPA em amostras biológicas humanas. Esta revisão compreendeu a análise de 19 estudos que utilizaram a cromatografia gasosa como técnica para a quantificação do VPA. Entre as metodologias empregadas, observou-se que os procedimentos de extração mais frequentemente adotados foram a extração líquido-líquido (LLE), a microextração em fase líquida (LPME) e a microextração em fase sólida (SPME), juntamente com suas respectivas variantes.

A partir da revisão da literatura, foi iniciado o desenvolvimento de um método para a quantificação do VPA em amostras provenientes do SUS. Na pesquisa de um método eficiente para a quantificação do VPA no plasma, uma amostra essencial para o monitoramento terapêutico, optamos por empregar a técnica LC-MS/MS. Este estudo pioneiro utilizou a técnica de HybridSPE-PPT para extração do VPA, alcançando resultados satisfatórios em relação à linearidade, precisão, exatidão, seletividade e minimização do efeito matriz. Para a extração, cada amostra consistia em 100 μ L de plasma e 20 μ L de uma solução contendo 5-(p-metilfenil)-5-fenil-hidantoína (padrão interno) em um microtubo de polipropileno. Posteriormente, foram adicionados 300 μ L de acetonitrila fortificada com ácido fórmico, seguido de agitação e centrifugação. O sobrenadante foi transferido para uma placa de 96 poços HybridSPE-PPT e eluído por vácuo. Por fim, 3 μ L foram injetados no sistema LC-MS/MS. O

método foi validado conforme as diretrizes da Norma ANSI/ASB 036. O método apresentou uma faixa linear de 20 a 500 µg/mL, abrangendo tanto a faixa terapêutica quanto concentrações tóxicas. Os ensaios de precisão demonstraram um CV% abaixo de 9% para todos os níveis de controle de qualidade (CQ), com precisão dentro das corridas variando de 6,62% a 8,96% e entre corridas variando de 3,94% a 6,53%. O viés permaneceu dentro do limite aceitável (-10,43%). A análise de amostras de CQ revelou um efeito matriz (ME%) positivo, indicando um aumento na ionização. A recuperação do método HybridSPE-PPT foi superior a 90%, sugerindo uma mínima retenção do analito na placa. A adoção do HybridSPE-PPT não só proporcionou sensibilidade ao método, mas, aliada ao baixo tempo de execução cromatográfica (4 min), mostrou-se uma estratégia eficaz no manejo de emergências toxicológicas. O método foi eficaz na análise de treze amostras de plasma de pacientes intoxicados, demonstrando sua utilidade prática e potencial contribuição para o diagnóstico e tratamento de intoxicações.

CONCLUSÕES

Neste trabalho, foi desenvolvido e validado um método rápido e sensível de LC-MS/MS para quantificar o VPA em amostras de plasma. Destaca-se que este estudo é pioneiro na utilização da técnica HybridSPE-PPT para a extração do VPA. A implementação deste método não apenas ampliou a sensibilidade da análise, mas também, aliada ao breve tempo de execução cromatográfica, revelou-se uma abordagem eficiente para enfrentar situações de emergências toxicológicas. A eficácia comprovada pela aplicação deste método em casos reais de intoxicação, atendidos pelo CIT/RS, promete ter um impacto substancial no diagnóstico e no adequado manejo clínico dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

CHEN, Zhuo-jia et al. Simultaneous determination of valproic acid and 2-propyl-4-pentenoic acid for the prediction of clinical adverse effects in Chinese patients with epilepsy. *Seizure*, v. 21, n. 2, p. 110-117, 2012.

Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul. Relatório Anual 2022 Atendimentos do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul – CIT/RS. (2023). Disponível em: http://www.cit.rs.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=137&Itemid=61

COSTA, C. et al. Nose-to-brain delivery of lipid-based nanosystems for epileptic seizures and anxiety crisis. *Journal of Controlled Release*, v. 295, p. 187-200, 2019.

DENG, Chunhui et al. Development of water-phase derivatization followed by solid-phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry for fast determination of valproic acid in human plasma. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*, v. 20, n. 8, p. 1281-1287, 2006.

FRANCK, M.C.; MONTEIRO, M.G.; LIMBERGER, R.P. Mortalidade por suicídio no Rio Grande do Sul: uma análise transversal dos casos de 2017 e 2018. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29(2):e2019512, 2020a.

FRANCK, M.C.; SGARAVATTI, A.M.; SCOLMEISTER, D.; FASSINA, V.; BETTONI, C.C.; JARDIM, F.R.; NUNES, C.C.; MORALES, A.F.; LIMBERGER, R.P. Suicide and associated factors across life span. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 69, p. 3-12, 2020b.

GROTE, Jonathan; CHEN, Yon-Yih. Methodology for the manufacturable synthesis of valproic acid conjugates. *Tetrahedron Letters*, v. 55, n. 3, p. 676-678, 2014.

GU, Xurui et al. Determination of unbound valproic acid in plasma using centrifugal ultrafiltration and gas chromatography: Application in TDM. *Analytical biochemistry*, v. 588, p. 113475, 2020.

GUO, Meng-zhe et al. Assay of dried blood spot from finger prick for sodium valproate via ink auxiliary headspace gas chromatography mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, v. 1601, p. 335-339, 2019.

HERNANDEZ, Edna Maria Miello et al. Manual de toxicologia clínica: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. In: Manual de toxicologia clínica: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. 2017. p. 475-475.

JAIN, Rajeev et al. Ultrasound-assisted dispersive liquid–liquid microextraction followed by GC–MS/MS analysis for the determination of valproic acid in urine samples. *Bioanalysis*, v. 7, n. 19, p. 2451-2459, 2015.

KEARNEY, T. E. Ácido Valproico. In: OLSON, K.R. Manual de toxicologia clínica. 6 ed. Porto Alegre: AMGH; p. 71- 74, 2014.

LEIS, Hans Jörg et al. Synthesis of [¹⁸O₂] valproic acid and its use as an internal standard for the quantitative measurement by gas chromatography–electron ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, v. 784, n. 1, p. 69-75, 2003.

LIPSKA, Katarzyna et al. HPLC-UV and GC-MS methods for determination of chlorambucil and valproic acid in plasma for further exploring a new combined therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Molecules*, v. 26, n. 10, p. 2903, 2021.

MAIOR, M.C.L.S.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S.; ANDRADE, C.L.T. Internações por intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos no Brasil, 2003-2012. *Epidemiologia e Serviços de Saude*, v. 26, p. 771-782, 2017.

MATHIAS, T.L.; GUIDONI, C.M.; GIROTTO, E. Tendências de eventos toxicológicos relacionados a medicamentos atendidos por um Centro de Informações Toxicológicas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22: e190018, 2019.

MEYER, Markus R. et al. Development, validation, and application of a fast and simple GC–MS method for determination of some therapeutic drugs relevant in emergency toxicology. *Therapeutic drug monitoring*, v. 33, n. 5, p. 649-653, 2011.

NAMERA, Akira et al. A method for determining valproic acid in human whole blood and urine via gas chromatography-mass spectrometry and small-scale inter-laboratory trial. *Legal Medicine*, v. 59, p. 102133, 2022.

SANTOS, Mariana Cristina Lobato dos et al. Suicídio em idosos: um estudo epidemiológico. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 55, 2021.

SHAHDOUSTI, Parvin; MOHAMMADI, Abdorreza; ALIZADEH, Naader. Determination of valproic acid in human serum and pharmaceutical preparations by headspace liquid-phase

microextraction gas chromatography-flame ionization detection without prior derivatization. *Journal of Chromatography B*, v. 850, n. 1-2, p. 128-133, 2007.

SUZUKI, Yosuke et al. No effect of co-administered antiepileptic drugs on in-vivo protein binding parameters of valproic acid in patients with epilepsy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 63, n. 7, p. 976-981, 2011.

ZHANG, Jin-Feng et al. A new derivatization method to enhance sensitivity for the determination of low levels of valproic acid in human plasma. *Journal of chromatographic science*, v. 52, n. 10, p. 1173-1180, 2014.

ANEXOS

1. Parecer consubstanciado do CEP - UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de metodologias por espectrometria de massas para toxicologia de emergência

Pesquisador: TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 31992920.3.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.328.757

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Ao longo dos últimos anos, os casos de intoxicações têm aumentado no Brasil e no mundo, estando estes principalmente relacionados com exposição a fármacos e drogas de abuso. Assim, é de extrema importância que seja realizada a determinação dos toxicantes para que se proceda o melhor tratamento e manejo correto do paciente. Na toxicologia clínica, a espectrometria de massas (MS) é a metodologia de escolha para a determinação de xenobióticos em matrizes biológicas, já que a partir dela é possível gerar resultados exatos e precisos. A MS é uma técnica analítica de identificação molecular baseada na análise da relação massa carga (m/z) do composto, tendo como resultado a produção de um espectro de massas. Diante do exposto, esta proposta tem como objetivo desenvolver métodos multi-analito para a determinação de fármacos, drogas de abuso e seus produtos de biotransformação por utilizando a espectrometria de massas como técnica analítica, de forma a gerar resultados confiáveis, rápidos e exatos, podendo assim auxiliar no diagnóstico das intoxicações. Os métodos a serem desenvolvidos serão aplicados em amostras provenientes de casos atendidos pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS). A partir da validação analítica, será possível disponibilizar as técnicas desenvolvidas aos serviços de avaliação e controle de intoxicações do Brasil. Ademais, os resultados obtidos através das análises das amostras contribuirão como uma base de dados para o desenvolvimento de novas políticas de toxicovigilância no Rio Grande do Sul e Brasil.

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 4.328.757

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Desenvolver metodologias analíticas para diagnóstico laboratorial de intoxicações utilizando a espectrometria de massas. A partir disso, aplicar os métodos em amostras oriundas de casos atendidos pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul.

Objetivo Secundário:

Desenvolver de métodos para determinação de fármacos e drogas de abuso em sangue e urina por espectrometria de massas; Desenvolver e validar métodos cromatográficos e espectrométricos; Proceder a síntese de novos preparos de amostras; Aplicar o método em amostras de sangue e urina de casos reais cedidas pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco à sua saúde dos participantes voluntários da pesquisa será mínimo, uma vez que a coleta de 3 mL de sangue periférico e 10 mL de urina já foi realizada durante o atendimento do caso pelo CIT/RS, na unidade de saúde onde o paciente fora atendido para envio ao laboratório do CIT/RS. A coleta de sangue pode ter alguns efeitos indesejados, como hematomas e dor no local da picada, assim como a coleta de urina pode gerar

constrangimento ao paciente. No entanto, pelo projeto usar amostras de descarte, não será solicitada/realizada nenhuma coleta com pacientes. Além disso, um possível risco será a quebra accidental o sigilo, por meio da utilização dos dados de atendimentos. Para evitar isso, serão tomadas medidas para que essa quebra não venha a ocorrer de forma alguma, tais como identificação das amostras e casos com código numérico próprio, diferente do já existente na rotina do CIT/RS. Nenhum dos pesquisadores terá acesso ao nome dos pacientes ou quaisquer outra informação não citada no projeto. Todas informações serão guardadas em arquivos do tipo Excel ou Word com login e senha, tendo acesso a estes arquivos somente os pesquisadores integrantes deste projeto de pesquisa. Além disso, uma lista mestra com os códigos numéricos das amostras e relação com a numeração própria do CIT/RS será feita e mantida exclusivamente em guarda com a responsável e chefe de divisão do CIT/RS, MSc. Viviane Cristina Sebben.

Benefícios:

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245
Bairro: Sarmento **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 4.328.757

Serão desenvolvidas metodologias analíticas para o diagnóstico de intoxicações por fármacos e drogas de abuso. Além disso, serão implementados métodos na rotina do Núcleo de Análise Laboratorial do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul, assim como poderão ser disponibilizados por outros centros de informação e assistência toxicológica. Por fim, os resultados obtidos através das análises das amostras contribuirão como uma base de dados para o desenvolvimento de novas políticas de toxicovigilância no Rio Grande do Sul e Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa possui relevância acadêmica e a parceria UFCSPA/CIT, otimizando recursos financeiros e colaborando para formação de recursos humanos atentos às necessidades que não atender indivíduos atendidos pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS) realizaram o uso de pelo menos uma das substâncias (fármacos e drogas de abuso) elencadas no estudo, tendo assim oportunidade de utilização de amostras, antes descartadas, para a confirmações dos resultados da metodologia analítica instrumental em desenvolvimento nessa pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória apresentados foram revisados e encontram-se adequados. A solicitação de dispensa do TCLE foi devidamente justificada através da carta-resposta, onde foi dado todo o esclarecimento sobre as amostras, que já chegam coletadas ao CIT, não havendo possibilidade de contato com o participante; contudo há risco de quebra de sigilo e por isso a equipe adotará código numérico próprio, diferente do já existente na rotina do CIT/RS. Nenhum dos pesquisadores terá acesso ao nome dos pacientes ou quaisquer outra informação não citada no projeto. Todas informações serão guardadas em arquivos do tipo Excel ou Word com login e senha, tendo acesso a estes arquivos somente os pesquisadores integrantes deste projeto de pesquisa. Além disso, uma lista mestra com os códigos numéricos das amostras e relação com a numeração própria do CIT/RS será feita e mantida exclusivamente em guarda com a responsável e chefe de divisão do CIT/RS, MSc. Viviane Cristina Sebben. As amostras durante 3 meses são guardadas como contra-prova. Nenhuma amostra será cedida pelo CIT/RS antes deste período. Após este período, todas amostras são consideradas de descarte, mas não são necessariamente descartadas. O NAL-CIT/RS mantém parte das amostras para uso interno, como uso em controle interno de qualidade, uso em validações de metodologias analíticas, síntese de controles positivos, dentre outros, possibilitando o uso de amostras de casos de 2018 e 2019. Com a quantidade de amostras já guardadas e a média de análises de emergência realizadas por ano, espera-se atingir no mínimo o número de 400 amostras, tendo assim garantia de se alcançar

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245
Bairro: Sarmento CEP: 90.050-170
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.328.757

esse valor.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1521315.pdf	15/09/2020 18:31:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido.pdf	15/09/2020 18:31:10	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	15/09/2020 18:30:40	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	15/09/2020 18:30:09	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	TCUD_corrigido.pdf	15/09/2020 18:29:35	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_de_TCLE_corrigido.pdf	15/09/2020 18:29:08	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_Central_Analitica.pdf	13/07/2020 10:58:41	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	Declaracao_de_evidente_interesse_publico_e_SUS.pdf	29/04/2020 17:24:59	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	Termo_de_autorizacao_institucional.pdf	29/04/2020 17:23:31	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_entrega_relatorio_semestral_e_final.pdf	29/04/2020 17:22:41	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_do_local.pdf	29/04/2020 17:19:14	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245
Bairro: Sarmento CEP: 90.050-170
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.328.757

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

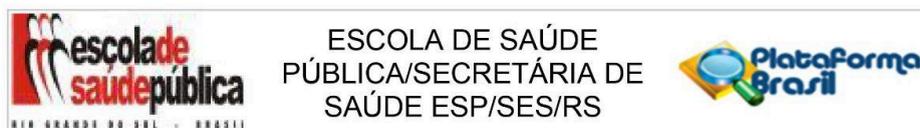
PORTO ALEGRE, 08 de Outubro de 2020

Assinado por:
Fernanda Bordignon Nunes
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245
Bairro: Sarmiento **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Página 05 de 05

2. Parecer consubstanciado do CEP - Secretaria da saúde



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de metodologias por espectrometria de massas para toxicologia de emergência

Pesquisador: TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31992920.3.3001.5312

Instituição Proponente: SECRETARIA DA SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.456.985

Apresentação do Projeto:

Trata-se da 1ª versão do projeto pesquisa de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal Ciências da Saúde de Porto Alegre, a ser realizado por Bruno Pereira dos Santos, sob a orientação de Tiago Franco de Oliveira, intitulado "DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS PARA TOXICOLOGIA DE EMERGÊNCIA.

Neste estudo, serão desenvolvidos métodos para a determinação de fármacos e drogas de abuso utilizando a espectrometria de massas como técnica analítica. Serão desenvolvidos e validados métodos utilizando a espectrometria de massas na Central Analítica da UFCSPA e no Núcleo de Análise Laboratorial do CIT/RS.

O tema da pesquisa é relevante para saúde pública. O projeto está bem escrito e claro em seus propósitos.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores apresentaram como objetivo geral da pesquisa:

"Desenvolver metodologias analíticas para diagnóstico laboratorial de intoxicações utilizando a espectrometria de massas. A partir disso, aplicar os métodos em amostras oriundas de casos

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 4.456.985

atendidos pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul".

E, como objetivos específicos:

"Desenvolver de métodos para determinação de fármacos e drogas de abuso em sangue e urina por espectrometria de massas; Desenvolver e validar métodos cromatográficos e espectrométricos; Proceder a síntese de novos preparos de amostras; Aplicar o método em amostras de sangue e urina de casos reais cedidas pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS)".

Os objetivos estão claros e podem ser alcançados por meio dos procedimentos metodológicos descritos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto ao risco, no Formulário de Informações Básicas, os pesquisadores informam:

"O risco à sua saúde dos participantes voluntários da pesquisa será mínimo, uma vez que a coleta de 3 mL de sangue periférico e 10 mL de urina já foi realizada durante o atendimento do caso pelo CIT/RS, na unidade de saúde onde o paciente fora atendido para envio ao laboratório do CIT/RS. A coleta de sangue pode ter alguns efeitos indesejados, como hematomas e dor no local da picada, assim como a coleta de urina pode gerar constrangimento ao paciente. No entanto, pelo projeto usar amostras de descarte, não será solicitada/realizada nenhuma coleta com pacientes. Além disso, um possível risco será a quebra accidental do sigilo, por meio da utilização dos dados de atendimentos. Para evitar isso, serão tomadas medidas para que essa quebra não venha a ocorrer de forma alguma, tais como identificação das amostras e casos com código numérico próprio, diferente do já existente na rotina do CIT/RS. Nenhum dos pesquisadores terá acesso ao nome dos pacientes ou quaisquer outra informação não citada no projeto. Todas informações serão guardadas em arquivos do tipo Excel ou Word com login e senha, tendo acesso a estes arquivos somente os pesquisadores integrantes deste projeto de pesquisa. Além disso, uma lista mestra com os códigos numéricos das amostras e relação com a numeração própria do CIT/RS será feita e mantida exclusivamente em guarda com a responsável e chefe de divisão do CIT/RS, MSc. Viviane Cristina Sebben".

No que se refere aos benefícios, os pesquisadores descrevem no Formulário de Informações Básicas:

"Serão desenvolvidas metodologias analíticas para o diagnóstico de intoxicações por

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

fármacos e drogas de abuso. Além disso, serão implementados métodos na rotina do Núcleo de Análise Laboratorial do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul, assim como poderão ser disponibilizados por outros centros de informação e assistência toxicológica. Por fim, os resultados obtidos através das análises das amostras contribuirão como uma base de dados para o desenvolvimento de novas políticas de toxicovigilância no Rio Grande do Sul e Brasil”.

Os riscos e os benefícios não estão descritos no projeto detalhado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

"Pacientes intoxicados atendidos pelo Centro Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS), onde fora requisitada a análise toxicológica. Os pacientes são oriundos de hospitais e unidades de saúde de todo o estado do Rio Grande do Sul, onde a equipe médica entra em contato com o Plantão (Núcleo de Atendimento de Urgência - NAU) do CIT/RS, solicitando informação e/ou assistência para um acidente tóxico”.

"As amostras (sangue e urina) serão obtidas a partir de amostras de descarte do Núcleo de Análise Laboratorial do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (NAL-CIT/RS). O NAL-CIT/RS recebe amostras biológicas de pacientes com suspeita de intoxicação internados em diversos serviços de emergência do estado do Rio Grande do Sul. A amostragem do estudo será de conveniência. Serão recolhidas amostras de descarte, podendo ser de pacientes de qualquer idade ou sexo. As amostras a serem utilizados são de casos atendidos entre 01/01/2018 a 31/12/2021. Quanto às amostras de casos futuros, após a análise no NAL-CIT/RS, as amostras serão armazenadas durante três meses como contra-prova, para depois serem consideradas amostras de descarte. Ao todo, espera-se um total de 400 amostras, levando em conta ao menos metade das amostras que foram e serão recebidas pelo NAL no período previsto. Juntamente à amostra, serão coletadas informações pertinentes ao caso que possam auxiliar no diagnóstico da intoxicação e otimização da análise, como idade, sexo e peso do paciente, circunstância da exposição, via de exposição, possíveis toxicantes envolvidos e respectivas doses, uso de medicações, manifestações clínicas e exames laboratoriais. As informações serão coletadas dos casos do sistema do CIT/RS (CiTonline), os quais são preenchidos pelo Núcleo de Atendimento de Urgência do CIT/RS, de acordo com o contato com a equipe médica. Os dados dos prontuários de

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 4.456.985

atendimento são importantes para uma caracterização das amostras a serem utilizadas, para a identificação de condições especiais, como manifestações clínicas não-esperadas, reações adversas de medicamentos e outros casos com relevância clínica e assim averiguar possíveis correlações com os dados analíticos. Por fim, as informações dos casos junto aos resultados da análise toxicológica gerarão dados que servirão como base para ações de toxicovigilância".

"Serão desenvolvidos métodos para a determinação de fármacos e drogas de abuso utilizando a espectrometria de massas como técnica analítica. As análises serão realizadas em sistemas analíticos com métodos de separação, (cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas) ou diretamente no próprio espectrômetro de massas. Os métodos serão validados conforme guias de validação nacionais e internacionais, como o Guideline on bioanalytical method validation (EMA, 2011), e conforme a necessidade da técnica, podendo ser utilizados parâmetros como limite de detecção, limite de quantificação, seletividade, precisão intra e inter-ensaio, exatidão, linearidade, carry over (efeito residual), efeito matriz, robustez e estabilidade dos analitos na matriz. As análises serão realizadas na Central Analítica da UFCSPA e no Núcleo de Análise Laboratorial do CIT/RS".

"Espera-se desenvolver métodos analíticos rápidos e de fácil execução, que sejam capazes de determinar e quantificar analitos de interesse toxicológico em sangue e urina, auxiliando assim no diagnóstico laboratorial de intoxicações. Serão desenvolvidas metodologias analíticas que serão aplicadas na rotina do NAL-CIT/RS, auxiliando assim no diagnóstico de intoxicações no território do Rio Grande do Sul. A partir da validação analítica, será possível disponibilizar as técnicas desenvolvidas aos serviços de avaliação e controle de intoxicações do Brasil. Ademais, os resultados obtidos através das análises das amostras contribuirão como uma base de dados para o desenvolvimento de novas políticas de toxicovigilância no Rio Grande do Sul e Brasil".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os seguintes documentos:

- Termo de Anuência Institucional (TAI), assinado pela chefe de Divisão CIT/CEVS, Viviane Cristina Sebben;
- Termo Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), assinado por Bruno Pereira dos Santos,

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 4.456.985

Sarah Carobini Werner de Souza Eller Franco De Oliveira e Tiago Franco de Oliveira;
-Justificativa para dispensa de TCLE.

Recomendações:

Recomendamos incluir riscos e benefícios no projeto detalhado. Essa recomendação não constitui obstáculo ético.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo com as resoluções da Conselho Nacional de Saúde (CNS) e apto a ser realizado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após 6 meses da data de aprovação deste projeto, o pesquisador responsável deverá apresentar relatório (parcial ou final) da pesquisa a este CEP, na forma de NOTIFICAÇÃO, via Plataforma Brasil. O Formulário para o Relatório de Pesquisa está disponível no site da ESP/Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1645718.pdf	05/11/2020 13:31:59		Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_Institucional.pdf	05/11/2020 13:30:47	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido.pdf	15/09/2020 18:31:10	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	15/09/2020 18:30:09	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	TCUD_corrigido.pdf	15/09/2020 18:29:35	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_de_TCLE_corrigido.pdf	15/09/2020 18:29:08	TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_Central_Analitica.pdf	13/07/2020 10:58:41	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	Declaracao_de_evidente_interesse_publico_e_SUS.pdf	29/04/2020 17:24:59	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

Continuação do Parecer: 4.456.985

Outros	Termo_de_autorizacao_institucional.pdf	29/04/2020 17:23:31	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_entrega_relato rio_semestral_e_final.pdf	29/04/2020 17:22:41	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_do_local.pdf	29/04/2020 17:19:14	BRUNO PEREIRA DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 11 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Claudia Weyne Cruz
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

