

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA (TDCS) NA VARIABILIDADE VENTILATÓRIA E HIPOTENSÃO PÓS-EXERCÍCIO DE PACIENTES HIPERTENSOS RESISTENTES.

Pesquisador: Bruno Rodrigues

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 86618317.0.0000.5404

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.681.083

Apresentação do Projeto:

Desenho:

O estudo será realizado como um ensaio clínico randomizado e controlado, com dois grupos, sendo um controle (sham) e o outro experimental. Todos os participantes realizarão os testes clínicos, físico e bioquímicos em dois momentos, antes e depois das intervenções ou intervenções (sham). A aleatorização será realizada de acordo com a ordem de adesão ao protocolo, salvo a especificidade patológica do participante, por sorteio simples. Protocolo 1: Estimulação PLACEBO (sham) seguida do teste ergoespirométrico (HAR, n= 10 e HA, n=10); e INTERVENÇÃO (tDCS) seguida do teste ergoespirométrico (HAR, n= 10 e HA, n=10). Protocolo 2: Estimulação PLACEBO (sham) seguida de: i) uma sessão Sham para exercícios aeróbicos, no qual os pacientes permanecerão em repouso; ii) uma sessão de exercícios aeróbicos. 2) INTERVENÇÃO (tDCS) seguida de: i) uma sessão Sham para exercícios aeróbicos, no qual os pacientes permanecerão em repouso; ii) uma sessão de exercícios aeróbicos. Protocolo 3. Este estudo de intervenção irá compreender 20 pacientes com HAR, os quais serão atribuídos aleatoriamente para realização de: 1) Estimulação PLACEBO (sham) por 2 semanas e 2) INTERVENÇÃO (tDCS) por 2 semanas; (n=10). As avaliações hemodinâmicas, autonômicas, inflamatórias e o teste ergoespirométrico serão realizadas antes e após o período de intervenção.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.681.083

Resumo:

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma doença complexa e multifatorial, sendo a hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) e redução da atividade vagal consideradas algumas das principais causas da refratariedade ao tratamento. Ademais, nos últimos anos têm sido demonstradas relações entre os sistemas nervoso autonômico e imunológico. Terapias invasivas, bem como protocolos de exercício físico têm sido desenvolvidos para o tratamento da HAR, porém a hiperatividade do SNS ainda permanece como um desafio para o controle dos níveis de pressão arterial (PA). A possibilidade de se utilizar técnicas de estimulação cerebral, tais como a estimulação transcraniana por corrente direta (tDCS) não invasiva no córtex cerebral na HAR pode ser promissora para reduzir a PA não controlável por medidas farmacológicas e não farmacológicas. Estudos prévios mostraram que a modulação simpática cortical após tDCS pode reduzir os níveis pressóricos, melhorar a função autonômica e capacidade de exercício, no entanto, os desfechos principais estavam associados à melhora da depressão psíquica em pacientes não portadores de HAR, bem como à performance de atletas. Dessa forma, o presente projeto tem como objetivos avaliar em pacientes com HAR: 1) a presença de ventilação periódica e variabilidade ventilatória durante o exercício, bem como testar os efeitos da tDCS nessas variáveis; 2) os efeitos da tDCS, controladas por placebo-sham, na hipotensão pós-exercício aeróbico de moderada intensidade; 3) os efeitos de 10 sessões (2 semanas) de tDCS, controladas por placebo-sham, em variáveis hemodinâmicas, autonômicas, inflamatórias e ventilatórias (durante o teste ergoespirométrico). Testaremos as hipóteses de que a tDCS poderá modular positivamente as respostas cardiorrespiratórias durante um teste de esforço e potencializar os efeitos hipotensores do exercício, possivelmente mediados por alterações autonômicas, bioquímicas e inflamatórias.

Introdução:

Estudos populacionais apontaram uma alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), cerca de 30% da população brasileira é acometida por esta doença, entretanto, com baixas taxas de controle da mesma. Sendo a hipertensão arterial resistente (HAR) definida pela pressão arterial acima das metas recomendadas apesar do uso de três fármacos em doses máximas, estima-se que de 12 a 15% dos hipertensos são resistentes ao tratamento farmacológico habitual, uma preocupação nesse grupo. A HAS, sendo um dos fatores de risco nas complicações de doenças cardiovasculares deve ser tratada e investigada, pois também é responsável pelo aumento da morbimortalidade dessa população. A estimulação transcraniana por corrente direta (tDCS) é um método de tratamento para diferentes patologias, como depressão e fibromialgia, e mais

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.681.083

recentemente sendo considerada em diferentes condições e populações. No entanto, ainda é pouco conhecida as possíveis contribuições de um sessão de tDCS no controle pressórico de indivíduos hipertensos resistentes. Dessa forma, diferentes ferramentas tem sido preconizadas na regulação da pressão arterial, sendo o exercício físico aeróbio uma importante intervenção. Por sua vez, vários mecanismos estão associados aos efeitos agudos do exercícios físicos em hipertensos controlados, como melhora na modulação autonômica, da sensibilidade barorreflexa, da resistência vascular periférica e mais recentemente, com a possível interação com o sistema colinérgico. Mas em pacientes com HAR ainda não tem demonstrado ser suficientemente eficaz. Dessa forma, a utilização da tDCS sendo eficiente em melhorar os níveis pressóricos ou ainda, auxiliar na redução da pressão arterial após o exercício físico poderá auxiliar no tratamento de difícil controle desta população. Para tanto, a utilização da tDCS e do exercício físico como intervenção, bem como as avaliações proposta neste projeto, garantem a identificação de possíveis mecanismos que poderão contribuir com o entendimento dessa doença e conseqüentemente, dessa população e portanto, justificam a realização deste estudo.

Hipótese:

Protocolo 1: A ventilação periódica, bem como a variabilidade ventilatória durante o teste ergoespirométrico estarão mais prevalentes em pacientes HAR em relação aos pacientes hipertensos não resistentes (níveis de hipertensão de leve a moderado). Se estes parâmetros estarão relacionados a alterações mais proeminentes do VO₂pico, VE/VCO₂slope, OUES, força muscular respiratória, bem como índices de função autonômica e perfil inflamatório. Se uma sessão de tDCS será capaz de modular os parâmetros ventilatórios, hemodinâmicos e autonômicos pré, durante e pós teste ergoespirométrico. Protocolo 2: De que uma sessão de tDCS controlada por placebo-sham será capaz de modular a PA ambulatorial de pacientes HAR, possivelmente mediada por redução da atividade nervosa simpática, da resistência vascular periférica, bem como pelo aumento da modulação parassimpática e sensibilidade barorreflexa. Uma sessão de tDCS realizada antes do exercício aeróbico poderá potencializar os efeitos hipotensores destas abordagens, adicionando efeitos positivos no sistema nervoso autonômico, o qual poderá implicar diretamente nas alterações bioquímicas e inflamatórias. Protocolo 3: De que uma intervenção mais prolongada com a tDCS poderá trazer benefícios importantes e mais duradouros na PA, bem como em alguns de seus mecanismos regulatórios.

Metodologia Proposta:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.681.083

O estudo será realizado como um ensaio clínico randomizado e controlado, com dois grupos, sendo um controle (sham) e o outro experimental. Todos os participantes realizarão os testes clínicos, físico e bioquímicos em dois momentos, antes e depois das intervenções ou intervenções (sham). A aleatorização será realizada de acordo com a ordem de adesão ao protocolo, salvo a especificidade patológica do participante, por sorteio simples.

Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão compreendem homens e mulheres acima de 60 anos de idade diagnosticados com HAR, de acordo com as últimas diretrizes internacionais [11,12], ser capaz de compreender, verbalizar e responder questões; concordar em participar do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (ANEXO 3 e 4), após claramente entendê-lo; estar em seguimento regular no ambulatório da UNICAMP há pelo menos seis meses; ter adesão comprovada ao tratamento não farmacológico e farmacológico. Para o Protocolo 1, serão incluídos pacientes como hipertensão leve a moderada em seguimento no Ambulatório de Hipertensão Resistente do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

Critério de Exclusão: Os critérios de exclusão são história clínica ou sintomas clínicos de insuficiência cardíaca; portadores de miocardiopatias dilatadas, valvulopatias ou afecções pericárdicas; portadores de doença cerebrovascular ou doença arterial periférica, nefropatias, hepatopatias, tabagismo, doenças autoimunes e uso de substâncias ilícitas; marcapassos ou outros dispositivos elétrico-eletrônicos implantados no corpo; qualquer limitação física e/ou mental que impeça a realização de exercício físico ou condição anormal que possa interferir com os resultados do estudo conforme julgamento do pesquisador; depressão psíquica significativa (17 na escala de Hamilton [120-122] e participação atual em outro estudo investigativo.

Metodologia de Análise de Dados:

O cálculo do tamanho amostral determinou com o poder de estudo de 80% e erro tipo igual a 5% a inclusão de no mínimo 20 indivíduos hipertensos resistentes para detectar uma diferença de 10 mmHg [144,145] e desvio padrão de 11mmHg [146] nas médias de PA sistólica entre os grupos. Para as demais variáveis quantitativas, serão calculadas as médias e desvios-padrão das mesmas ou as medianas (Q1, Q3), conforme a distribuição gaussiana (teste t de Student ou teste de Wilcoxon pareados) ou não das variáveis a serem estudadas (análise de variância conforme as amostras a serem comparadas). Como várias delas estão diretamente relacionadas à variável

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.681.083

pressão arterial, é provável que também tenham distribuição gaussiana. No entanto, não confirmada a assertiva anterior, procederemos a testes não paramétricos como indicado acima. Será adotado o nível de significância =0,05.

Desfecho Primário:

Redução da pressão arterial agudamente

Desfecho Secundário:

Mecanismos associados à possível redução da pressão arterial, i.e., autonômicos, ventilatórios, inflamatórios.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito da estimulação transcraniana por corrente direta associada ao exercício físico aeróbio na variabilidade ventilatória, na modulação autonômica e na hipotensão pós exercício.

Objetivo Secundário:

Protocolo 1. Avaliar a presença de ventilação periódica e variabilidade ventilatória durante o exercício em pacientes hipertensos resistente.

Protocolo 2. Avaliar se a estimulação transcraniana por corrente elétrica, controlada por placebo-sham, potencializa a hipotensão após uma sessão de exercício físico aeróbico de moderada intensidade.

Protocolo 3. Avaliar se a intervenção por um período maior (10 sessões – 2 semanas) altera variáveis hemodinâmicas, autonômicas, inflamatórias, bioquímicas e ventilatórias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam o que segue:

Os desconfortos e riscos são aqueles próprios da realização de qualquer teste físico, como dores musculares e articulares. Estes riscos não são agravados pelo fato do paciente ter pressão alta. O estudo será realizado pelo grupo de profissionais do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, no Ambulatório de Hipertensão Resistente do HC-UNICAMP. Todos os tipos de tratamento ou diagnóstico médico, experimentais ou não, envolvem algum risco de prejuízo à saúde. Apesar de todas as precauções podem ocorrer complicações decorrentes da participação no estudo.

Nesse caso, o participante será encaminhado para assistência médica no próprio hospital. Ainda que durante todo o período do protocolo, o participante será acompanhado por um médico, um

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.681.083

educador físico e suas equipes especializadas. Conforme indicações médicas, também podem ser necessários eletrocardiogramas, já bem estabelecidos na rotina de atendimento a pacientes com hipertensão arterial resistente.

OBS: houve discriminação de riscos em todos os procedimentos no TCLE, conforme solicitado em pendência prévia

Benefícios:

Existe uma considerável regulação bidirecional entre o SNA e o sistema imunológico [54], reforçando a ideia de que o SNA pode ser um alvo importante no tratamento das doenças cardiovasculares, principalmente na HAR. Assim, embora o uso da tDCS seja crescente, os mecanismos de ação ainda são pouco estudados; portanto, o impacto da tDCS sobre a regulação dos níveis pressóricos, da atividade nervosa simpática e da modulação autonômica cardiovascular tem grande potencial para ser explorado na HAR, devido à falta de controle da PA e ao uso de uma extensa terapia farmacológica por esses pacientes. Dessa maneira, uma vez que o mecanismo preciso do efeito da tDCS sobre o sistema cardiovascular não está esclarecido, este primeiro “Randomized Clinical Trial” (RCT) envolvendo uma população de hipertensos resistentes tem como propósito avaliar a potencial influência da tDCS sobre a PA e atividade nervosa simpática, bem como na modulação autonômica parassimpática, variáveis ventilatórias e um possível efeito adicional sobre àqueles já conhecidos do exercício físico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se da pesquisa “EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE DIRETA (TDCS) NA VARIABILIDADE VENTILATÓRIA E HIPOTENSÃO PÓS- EXERCÍCIO DE PACIENTES HIPERTENSOS RESISTENTES “, sendo o Pesquisador responsável: Prof. Dr. Bruno Rodrigues, docente da FEF/Unicamp, em conjunto com mais cinco pesquisadores, sendo um docente da FCM/Unicamp, um docente da Biologia/Unicamp e 2 pós-doutorandos. O estudo será realizado como um ensaio clínico randomizado e controlado, no Laboratório de Farmacologia Cardiovascular e Ambulatório de Hipertensão Resistente do HC-UNICAMP, com dois grupos de 20 participantes cada, acima de 60 anos de idade, sendo um controle e o outro experimental, a serem submetidos a 3 protocolos de estudo, supervisionados por médico, que incluem testes clínicos, físico e bioquímicos, como questionários para Avaliação de Depressão (Escala de Hamilton) e para Avaliação de Qualidade de Vida (MINICHAL – BRASIL), coletas de sangue; monitorização ambulatorial de pressão arterial (M.A.P.A.); medidas não invasivas de pressão arterial e pressão arterial central, teste ergoespiométrico

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.681.083

e sessão de exercícios aeróbicos, em 2 momentos: antes e após Estimulação PLACEBO (grupo controle) e Estimulação Transcraniana por Corrente Direta Não Invasiva no córtex cerebral (grupo INTERVENÇÃO) por 2 semanas. A triagem dos participantes está prevista para 02/04/2018 e os protocolos para 01/08/2018. O orçamento informado é de R\$ 198.000,00, através de financiamento FAPESP

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A seguinte documentação foi apresentada:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_103891;

CARTARESPOSTA.pdf: com as pendências atendidas;

PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2622485.pdf;

Regulamentodebiorrepositorio.pdf;

TCLE.pdf: adequado;

Autorizacaoprofheitor.pdf

FolharesPHC.pdf: assinada pelo Prof.Dr Antônio Gonçalves de Oliveira Filho, Coordenador de Assistência;

iFUNICAMP.pdf: carteira funcional do Prof. Dr. Bruno Rodrigues, FEF/Unicamp;

Projeto.pdf

Recomendações:

Recomendações:

1) enumerar as páginas do TCLE como segue: 1/3,2/3....

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.681.083

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

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

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

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

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

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1038918.pdf	22/05/2018 19:49:40		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.pdf	22/05/2018 19:49:12	Bruno Rodrigues	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.681.083

Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2622485.pdf	15/05/2018 22:54:37	Bruno Rodrigues	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Regulamentodebiorrepositorio.pdf	15/05/2018 22:54:17	Bruno Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/05/2018 22:53:27	Bruno Rodrigues	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Autorizacaoprofheitor.pdf	15/05/2018 22:53:09	Bruno Rodrigues	Aceito
Folha de Rosto	FolharespHC.pdf	15/05/2018 22:50:24	Bruno Rodrigues	Aceito
Outros	IFUNICAMP.pdf	15/03/2018 18:01:18	Bruno Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	15/03/2018 18:00:47	Bruno Rodrigues	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 29 de Maio de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br