

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA TERAPIA DIURÉTICA COMBINADA EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
AGUDAMENTE DESCOMPENSADA E INJÚRIA RENAL
AGUDA: UM ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO
RANDOMIZADO

Pesquisador: Luis Alberto Franco Ramirez

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 76863023.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.728.931

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 22/02/2024.

Introdução (breve):

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição médica complexa de caráter sistêmico, na qual o coração enfrenta dificuldades em bombear o sangue de maneira eficaz para atender às demandas metabólicas dos tecidos. As alterações hemodinâmicas comuns em pacientes com IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. É importante destacar que a “insuficiência cardíaca crônica” descreve a natureza progressiva e o persistente da doença, enquanto o termo “insuficiência cardíaca aguda” é reservado para situações em que os sinais e sintomas se desenvolvem rapidamente ou de forma gradual, onde os sinais e sintomas resultantes necessitam de terapia urgente (ROHDE et al., 2018). A IC é uma das principais causas de mortalidade no Brasil e é responsável por um elevado número de hospitalizações (DUNLAY et al., 2017). Apesar dos progressos realizados na abordagem terapêutica dessa condição, a mortalidade ainda permanece elevada.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

(ALMEIDA et al., 2022). No Brasil, a prevalência de IC é de aproximadamente 2 milhões de pacientes, e sua incidência é de aproximadamente 240.000 novos casos por ano. Esse aumento na prevalência da doença está diretamente relacionado ao envelhecimento da população e aos avanços na assistência médica e tratamento (CESTARI et al., 2020). Na IC, tanto na forma aguda quanto na crônica, ocorre uma interação crucial entre o coração e os rins, que estão intrinsecamente relacionadas em estados de saúde e doença. Em indivíduos saudáveis, o funcionamento ideal dos rins depende do fluxo sanguíneo adequado e da pressão de perfusão fornecida pelo coração, que, por sua vez, é influenciado pela regulação renal do equilíbrio de sal e água no corpo. Em pacientes com IC o acúmulo excessivo de líquidos desencadeia uma série de interações entre esses órgãos, que pode levar à deterioração de ambos os órgãos e aumento da morbidade e mortalidade. A síndrome cardiorrenal, definida como um processo de injúria renal ocasionada por IC, surgiu para abranger todas as relações complexas e desafios de adaptação entre o coração e os rins, muitas vezes se sobrepondo umas às outras (LEITE et al., 2020). A piora da função renal é avaliada pelo aumento da creatinina sérica, geralmente $>26,5 \text{ mol/l}$, equivalente a $0,3 \text{ mg/dl}$, e/ou aumento de 25% na creatinina ou queda de 20% na taxa de filtração glomerular. O critério de aumento absoluto da creatinina em $0,3 \text{ mg/dl}$ tem sido amplamente adotado por diversos pesquisadores como um ponto de corte para identificar a síndrome cardiorrenal aguda (PONIKOWSKI et al., 2016). Um estudo observacional, norte-americano, com mais de 100 mil pacientes hospitalizados. De acordo com os dados desse registro, cerca de 35% dos pacientes apresentaram disfunção renal moderada a grave. Embora inúmeros artigos tenham tentado captar o diagnóstico, a fisiopatologia, o prognóstico e tratamento da síndrome cardiorrenal, persistem lacunas no conhecimento de todas estas áreas (HEYWOOD et al., 2007). A hipervolemia é um dos pilares fisiopatológicos da IC, seja por retenção hídrica ou por redistribuição de volume. No estudo clássico de pacientes com IC descompensada (ICd), ADHERE, a congestão foi evidenciada em 93% dos pacientes (FONAROW et al., 2003). Durante o tratamento da congestão em pacientes com ICd existe uma preocupação com a piora da função renal durante a busca pela restauração da normovolemia, no entanto estudos comprovaram que a persistência da congestão é um indicador de mortalidade mais confiável do que o aumento dos níveis de creatinina. Em contrapartida, o aumento da creatinina em conjunto com sinais persistentes de congestão aponta para um prognóstico desfavorável (LINHARES et al., 2022 & Arrigo et al., 2020). As diretrizes atuais preconizam o uso de diuréticos de alça intravenosos como medida para aliviar os sintomas relacionados a sobrecarga hídrica em pacientes hospitalizados com ICd. No entanto, é importante destacar

Endereço: Chácara Butignolli, s/n**Bairro:** Rubião Junior**CEP:** 18.618-970**UF:** SP**Município:** BOTUCATU**Telefone:** (14)3880-1609**E-mail:** cep@fmb.unesp.br

que a disponibilidade de dados prospectivos a partir de ensaios clínicos que avaliam de maneira abrangente a eficácia e a segurança de diversas estratégias diuréticas ainda é limitada, principalmente nos pacientes com ICd e IRA. Portanto, as recomendações vigentes nessa área baseiam-se principalmente na experiência e opinião de especialistas (TRULLS et al., 2023). A resistência à ação dos diuréticos é definida como a incapacidade de alcançar a descongestão mesmo quando se utilizam diuréticos de alça em doses apropriadas. Um subconjunto importante e desafiador de pacientes com IC apresenta sobrecarga de líquidos apesar de doses significativas de diuréticos de alça, especialmente quando os diuréticos de alça são administrados de modo crônico e prolongado. A fisiopatologia da resistência à ação dos diuréticos inclui diversos mecanismos como a redução de eficácia diurética devido à diminuição da taxa de filtração glomerular, a retenção de sal após o uso, o efeito rebote e o remodelamento do néfron que implica no aumento da reabsorção de sódio pelo néfron distal. Esta condição representa uma complicação grave e está associada à predição de mortalidade (LINHARES et al., 2022). Uma abordagem para superar a resistência aos diuréticos de alça é a terapia diurética combinada, onde os pacientes podem receber um segundo diurético no tratamento. Esta abordagem pode potencialmente induzir diurese em pacientes resistentes aos diuréticos de alça. Embora a terapia diurética combinada tenha sido sugerida como uma estratégia descongestiva mais eficaz do que a terapia diurética de alça isolada, seu papel ainda permanece incerto, principalmente nos pacientes com ICd e IRA, pois as evidências ainda são limitadas (MCDONAGH et al., 2021 & METRA et al., 2012). A acetazolamida é um inibidor da anidrase carbônica que reduz a reabsorção tubular proximal de sódio. Essa ação pode melhorar a eficácia diurética quando combinada com diuréticos de alça, possivelmente facilitando o processo de descongestão. O estudo ADVOR, um estudo multicêntrico que randomizou 519 pacientes com IC descompensada, mostrou que a adição de acetazolamida à terapia diurética de alça resultou em descongestão sistêmica mais precoce e bem-sucedida, em comparação com placebo (MULLENS et al., 2022). Entretanto, sem diferença quanto à mortalidade ou rehospitalização. A mediana da creatinina dos pacientes incluídos foi de 1,5 mg e taxa de filtração glomerular (TFG) < 20 ml/min foi critério de exclusão. A hidroclorotiazida (HCTZ) é diurético tiazídico utilizado em conjunto com diurético de alça para pacientes que apresentam resistência ao tratamento, para produzir sinergia diurética por meio do bloqueio sequencial dos néfrons. No estudo CLOROTIC a adição de hidroclorotiazida à terapia diurética de alça melhorou a resposta diurética em pacientes com IC descompensada com sinais de congestão refratária (TRULLS et al., 2023). Esse estudo foi o primeiro estudo duplo-cego, randomizado que

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.728.931

avaliou a eficácia da HCTZ na ICd com fração de ejeção preservada. Os resultados foram modestos, com a vantagem da perda de peso para o grupo HCTZ, porém com um piora da função renal associada. 8 Nenhum dos dois estudos citados detalharam a prevalência da IRA dos pacientes dos pacientes incluídos no estudo e em ambos a alteração importante da função renal foi critério de exclusão. O manejo adequado da congestão ainda permanece um desafio em pacientes com ICd e IRA. Os ensaios clínicos publicados, infelizmente não trouxeram novidades expressivas na terapêutica desses pacientes. Como o papel da terapia diurética combinada na IC permanece incerto, conduziremos um ensaio Clínico Controlado Randomizado com diuréticos de alça endovenosos combinados com acetazolamida ou com diurético tiazídico em pacientes com ICd, sinais de congestão e IRA descompensada e refratária.

Hipótese:

A adição de um inibidor da anidrase carbônica ou diurético tiazídico implicará na descongestão mais precoce e bem-sucedida de pacientes hospitalizados por ICd e com IRA comparada ao uso isolado de diurético de alça em dose adequada.

Metodologia:

Serão incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico prévio de insuficiência cardíaca (sem critério de inclusão pré-especificado para etiologia de IC e/ou fração de ejeção), em uso domiciliar diário de diurético alça oral (furosemida 80 mg e 240 mg), com sinais clínicos de sobrecarga de volume (edema, ascite, derrame pleural ou congestão pulmonar) e IRA KDIGO 1 e 2 admitidos na Sala de Emergências Clínicas (SEC) e no Pronto Socorro Referenciado (PSR) do Hospital das Clínicas de Botucatu No momento da admissão na SEC ou PSR, os pacientes serão devidamente avaliados e conduzidos pelos residentes da clínica médica ou cardiologia e caso preencham os critérios de inclusão, será contatada a equipe de pesquisa que realizará a randomização em blocos (block randomization) em até 24 horas da admissão hospitalar através do web site randomization.com <http://www.randomization.com>, sendo os pacientes alocados em um dos três grupos: ζ Grupo controle (GC): diuréticos de alça intravenoso bolus, o dobro da dose VO em uso crônico ou 1mg/kg 12/12h ζ Grupo intervenção acetazolamida (Gla): diuréticos de alça intravenoso em bolus mais um inibidor da anidrase carbônica (acetazolamida) 250 mg via oral (VO) 2x ao dia. ζ Grupo intervenção hidroclorotiazida (GIh): diuréticos de alça intravenoso em bolus em conjunto de diurético tiazídico (hidroclorotiazida) 50 mg VO 1x ao dia.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.728.931

Critério de Inclusão:

Pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu que se enquadrem de acordo com os critérios de inclusão serão recrutados para o estudo. Os critérios de inclusão serão: pacientes de ambos os sexos, com idade 18 anos, diagnóstico clínico prévio de insuficiência cardíaca (sem critério de inclusão pré-especificado para etiologia de IC e/ou fração de ejeção), em uso domiciliar diário de diurético alça oral (furosemida 80 mg e 240 mg), randomizado até 24h após a admissão hospitalar.

Critério de Exclusão:

Os critérios de não inclusão serão: uso de drogas vasoativas, pressão arterial sistólica <90 mmHg, doença renal crônica estágio 5 ou IRA KDIGO 3 à admissão, presença de arritmias hemodinamicamente significativas, hipocalemia e hiponatremia na admissão com valores iguais ou inferiores a 2,5 ou 125 mmol/L, respectivamente (ou qualquer valor de sódio sintomático), incapacidade de cumprir os procedimentos planejados do estudo ou recusa de participação.

País de origem do estudo: Brasil

Número de participantes do estudo: 285

Não haverá retenção de amostra em Biorrepositório/Biobanco.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Avaliar o efeito da adição de acetazolamida ou hidroclorotiazida à terapia diurética de alça intravenosa nos sinais de congestão em pacientes com ICD com sinais clínicos de sobrecarga de volume e IRA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Distúrbios eletrolíticos do sódio e do potássio e ácido básicos (acidose e alcalose metabólica).

Benefícios:

Descobrir qual o método mais eficaz para melhora da congestão nesse perfil de pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de ensaio clínico randomizado com o objetivo de analisar a eficácia do tratamento

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.728.931

sintomático (com diurético) da insuficiência cardíaca descompensada. O estudo será unicêntrico, com 1 grupo controle com terapia padrão e 2 grupos intervenções somados à terapia padrão um agente diurético diferente (hidroclorotiazida ou acetazolamida). O estudo será randomizado em bloco.

Local do estudo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

O custo será de R\$50,00 de custeio próprio.

Cronograma de execução na PB: 01/04/2024 à 30/09/2027.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados:

- Folha de rosto
- Anuência institucional (HC FMB, DGAA, FMB)
- Projeto de pesquisa
- TCLE
- Cronograma
- Carta Resposta

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Pendências Anteriores:

1. O projeto relatado aponta a ausência de riscos. Toda pesquisa traz riscos aos seus participantes, mesmo que sejam considerados riscos mínimos. Diante de um estudo com intervenções medicamentosas, esses riscos devem ser considerados e citados, inclusive com possibilidade de efeitos colaterais aos pacientes e/ou interação com outras terapêuticas, caso haja.

Resposta: Adicionamos tanto na metodologia (avaliação) os potenciais riscos/eventos adversos das terapias, que consistem em distúrbios eletrolíticos do sódio e do potássio e acidobásicos (acidose e alcalose metabólica).

Análise: Pendência Atendida.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.728.931

2. Da mesma forma, os desconfortos e riscos a que os participantes estarão submetidos não constam no TCLE descrito.

Resposta: Adicionamos no TCLE os potenciais riscos/eventos adversos das terapias, que consistem em distúrbios eletrolíticos do sódio e do potássio e ácido-básicos (acidose e alcalose metabólica).

Análise: Pendência Atendida.

3. A respeito da metodologia do projeto, não ficou claro em que momento se dará a inclusão do participante após sua chegada no pronto-socorro. Como será realizado o atendimento inicial e a randomização ocorrerá a partir de qual momento, para inclusão no estudo?

Resposta: Esclarecemos na metodologia como os pacientes serão conduzidos inicialmente e em que momento os pacientes serão randomizados (até 24h após à admissão na SEC ou PSR).

Análise: Pendência Atendida.

4. É necessário acrescentar ao TCLE a descrição dos benefícios esperados com o projeto de pesquisa.

Resposta: Foram acrescentados ao TCLE a descrição dos benefícios esperados com o projeto de pesquisa.

Análise: Pendência Atendida.

5. É necessário explicitar no TCLE a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ou interrupção da pesquisa.

Resposta: Foi explicitado no TCLE a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ou interrupção da pesquisa.

Análise: Pendência Atendida.

6. É necessário explicitar no TCLE a garantia de sigilo e privacidade dos participantes da pesquisa.

Resposta: Foi explicitado no TCLE a garantia de sigilo e privacidade dos participantes da pesquisa

Análise: Pendência Atendida.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.728.931

7. É necessário explicitar, no TCLE, a garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes (ou informar que não haverá custo ao participante da pesquisa).

Resposta: Foi explicitado no TCLE que não haverá custo ao participante da pesquisa.

Análise: Pendência Atendida.

8. É necessário explicitar, no TCLE, acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Resposta: Foi explicitado, no TCLE, acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Análise: Pendência Atendida.

9. O trabalho só poderá ser iniciado após aprovação pelo CEP e FMB. Dessa forma, solicita-se ajuste do cronograma conforme previsão de início do projeto.

Resposta: Cronograma ajustado

Análise: Pendência Atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2247978.pdf	22/02/2024 16:09:16		Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior		
UF: SP	Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br	

Continuação do Parecer: 6.728.931

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUIZA_ATUALIZA DO.pdf	22/02/2024 16:08:19	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	22/02/2024 16:07:20	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_ATUALIZADO.pdf	22/02/2024 16:06:49	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NOVO.pdf	22/02/2024 16:06:33	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AnuenciaFMB.pdf	04/01/2024 15:14:53	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
Outros	Anuenciadosgestores.pdf	04/01/2024 15:13:40	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEnovo.pdf	04/01/2024 15:02:59	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	21/12/2023 09:38:10	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	21/12/2023 09:36:09	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	21/12/2023 09:28:45	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
Outros	CienciaEAnuenciaDosGestoresDeArea2 020.pdf	21/12/2023 09:24:20	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe3562023.pdf	21/12/2023 09:23:24	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	21/12/2023 09:21:03	Luis Alberto Franco Ramirez	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 6.728.931

BOTUCATU, 27 de Março de 2024

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br