



UFRJ - INSTITUTO DE
PSIQUIATRIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO/ IPUB - UFRJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estimulação magnética transcraniana repetitiva no tratamento adjuvante de transtornos neurodegenerativos

Pesquisador: VALESKA MARINHO RODRIGUES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66603723.7.0000.5263

Instituição Proponente: Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro/ IPUB/

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.951.514

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: Estimulação magnética transcraniana repetitiva no tratamento adjuvante de transtornos neurodegenerativos

Pesquisador Responsável: VALESKA MARINHO RODRIGUES

Versão: 2

CAAE: 66603723.7.0000.5263

Situação de protocolo: em andamento

O estudo, de acordo com o grupo de pesquisa, emerge da necessidade crescente de manejo clínico de pacientes com quadros demenciais e que apresentam alterações comportamentais e da baixa resposta ao tratamento farmacológico existente, este projeto de estudo que deverá ser realizado no Centro de Demências do Instituto de Psiquiatria da UFRJ (CDA/IPUB-UFRJ) tem por objetivo submeter, por convite, pacientes que frequentam o ambulatório deste mesmo serviço ao método de neuromodulação não-invasivo conhecido por estimulação magnética transcraniana repetitiva já em uso de anticolinesterásicos ou moduladores glutamatergicos para avaliar a eficácia do método em relação ao prejuízo cognitivo e alterações comportamentais.

Todos os pacientes recrutados receberão tratamento médico padrão com uso de medicamentos da

Endereço: Av. Venceslau Brás, nº 71, 2º andar - FDS - sala 04-hall direito-corredor 02

Bairro: Botafogo

CEP: 22.290-140

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-0500

Fax: (21)2543-3101

E-mail: comite.etica@ipub.ufrj.br



Continuação do Parecer: 5.951.514

classe de anticolinesterásicos e/ou modulador glutamatérgico, todos já estabelecidos como tratamento padrão por recomendações médicas nacionais e internacionais. O grupo intervenção receberá adicionalmente a estimulação magnética transcraniana e o grupo comparador será mantido no tratamento médico usual.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a eficácia da EMTr em relação ao desfecho cognitivo, utilizando-se a escala Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS-Cog) (Rosen et al, 1984, Schutz et al, 2001).

Objetivo Secundário:

Avaliar desfechos cognitivos através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein MF et al, 1975 , Bertolucci et al, 1994) e desfechos sobre sintomas comportamentais com o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) (Cummings et al, 1994; Cummings et al, 1997; Camozzato et al, 2008) e de depressão com o GDS 15 (versão em português validada e reduzida) (Almeida e Almeida,1999). Ainda serão realizadas medidas de qualidade de vida através da escala de Qualidade de Vida de pacientes com Alzheimer (QoL-AD) (Logsdon et al, 1999 ; Novelli et al, 2005), impacto do diagnóstico com a escala de Avaliação do Impacto Psicossocial do Diagnóstico de Demência (AIPDD) (Dourado et al, 2014) e sobrecarga do cuidador medida pelo Zarit Burden Interview (ZARIT-ZBI) (Zarit et al, 1980; Scazufca, 2002). O componente P300 será aplicado na avaliação do desempenho cognitivo (Rêgo et al, 2012).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores:

Riscos:

Os pacientes serão submetidos a um método não-invasivo de estimulação eletromagnética, realizado sem analgesia e bem tolerado. Pode gerar alguns efeitos colaterais por um curto período de tempo, sendo estes: cefaleia e dor no escalpo. O efeito colateral mais grave e muito raro é a ocorrência de convulsão. Para evitar tal evento, será realizado questionário de risco para convulsão anteriormente ao início da intervenção e será usado protocolo de estimulação com segurança comprovada pela literatura (Lefaucheur et al, 2021).

Endereço: Av. Venceslau Brás, nº 71, 2º andar - FDS - sala 04-hall direito-corredor 02

Bairro: Botafogo

CEP: 22.290-140

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-0500

Fax: (21)2543-3101

E-mail: comite.etica@ipub.ufrj.br



Continuação do Parecer: 5.951.514

Benefícios:

O benefício clínico ao participar do estudo não está estabelecido, entretanto, como trata-se de um método não-invasivo, não são esperados eventos adversos graves decorrentes do mesmo. As informações que obtivermos a partir deste estudo podem nos ajudar a validar no nosso meio uma estratégia de tratamento não farmacológico e adjuvante aos tratamentos tradicionais para pacientes portadores de síndrome demencial. Assim como as evidências científicas mostraram desfechos positivos no tratamento de sintomas depressivos, espera-se que seja um estudo que venha a contribuir cientificamente quanto à melhora da cognição, sintomas depressivos e qualidade de vida em idosos demenciados, como foi demonstrado em outros ensaios clínicos randomizados dentro deste tema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

Estudo longitudinal: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base no estudo de WU et al (2015,, utilizando o programa estatístico G*Power 3.1®. O ADAS-Cog foi considerado como desfecho principal. A média e o desvio padrão do score total do teste no pós-tratamento para o grupo controle ($27,65 \pm 5,24$) e o grupo de intervenção ($24,16 \pm 5,21$) foi obtido para calcular o tamanho de efeito da variável ($d=0,60$). Desta forma, a análise indicou a necessidade de uma amostra de pelo menos 78 sujeitos, com 39 em cada grupo, para obter representatividade estatística, assumindo o tipo de desenho de estudo com dois grupos (teste t independente), erro tipo I de 5% e poder estatístico de 80%. Os participantes do estudo fazem parte de um grupo de pacientes assistidos no ambulatório do Centro de Doenças de Alzheimer da Universidade Federal do Rio de Janeiro (CDA-UFRJ). Os participantes serão alocados aleatoriamente entre: (a) o grupo que receberá a intervenção ativa; ou (b) o grupo de controle recebendo o tratamento usual, que consiste no tratamento medicamentoso

recomendado para a síndrome demencial, incluindo, mas não limitado à prescrição de anticolinesterásicos (donepezila, galantamina, rivastigmina) e moduladores glutamatérgicos (memantina) e visitas médicas regulares, conforme critério do médico assistente. Uma randomização computadorizada. De acordo com o ultimo levantamento de 2021 da Organização Mundial de Saúde, estima-se que cerca de 55 milhões de pessoas no mundo sejam portadoras de

Endereço: Av. Venceslau Brás, nº 71, 2º andar - FDS - sala 04-hall direito-corredor 02

Bairro: Botafogo

CEP: 22.290-140

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-0500

Fax: (21)2543-3101

E-mail: comite.etica@ipub.ufrj.br



Continuação do Parecer: 5.951.514

um quadro demencial (WHO, 2021). Esses números vem crescendo concomitantemente ao aumento da expectativa de vida e promovendo impactos psicossociais e econômicos nas famílias e Estados. Ao longo das ultimas décadas, observa-se o aprimoramento de métodos de imagem diagnósticos e detecção precoce, com a introdução do uso de biomarcadores e demais instrumentos de diagnóstico (Fraller DB, 2013). O avanço no diagnóstico precoce não foi acompanhado por avanços no tratamento farmacológico. O manejo clínico das síndromes demenciais permanece baseado no uso de medicamentos cuja proposta e a estabilização do declínio cognitivo (Allgaier M, Allgaier C, 2014). O uso de anticolinesterásicos é o tratamento de primeira escolha para manejo do prejuízo cognitivo e controle das alterações comportamentais (Allgaier M, Allgaier C, 2014). A eficácia comprovada para estes compostos permanece limitada à doença de Alzheimer e os resultados estão aquém da necessidade crescente de cuidados que pacientes e familiares demandam. A complexidade de sintomas cognitivos e, principalmente, problemas comportamentais que acometem até 90% dos pacientes ao longo do curso da doença impulsionam o uso de outros psicotrópicos como antipsicóticos e benzodiazepínicos (Yeh et al, 2014), muitas vezes de forma empírica. Estudos mostram que estes medicamentos contribuem para o aumento da morbi-mortalidade e também geram efeitos colaterais que, assim como a evolução da própria demência, prejudicam a qualidade de vida do paciente (Basaeed et al, 2022; Nørgaard et al, 2022). A partir das limitações acima relatadas no que diz respeito ao manejo clínico dos sintomas cognitivos e comportamentais das síndromes demenciais, as técnicas de neuromodulação não-invasiva como a estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a estimulação magnética transcraniana (EMT) vêm sendo estudadas como tratamento adjuvante ao farmacológico.

A EMT é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva, usualmente utilizada para tratamento de dor de origem neuropática, reabilitação pós-AVC e Transtorno Depressivo Maior, validada e aprovada por estudos clínicos (Lefaucheur et al, 2020; Moisset et al, 2021; Canmat, 2016). No ano de 2000, o primeiro aparelho de EMT foi aprovado para uso no Brasil (Brasil, ANVISA, 2000), porém, apenas em 2012, o Conselho Federal de Medicina (CFM) publicou em diário oficial (DO) a resolução 1.986/2012 que validaria o método como um ato privativo ao médico e cientificamente comprovado para a prática médica (CFM, 2012). Os benefícios da EMT se baseiam na melhora dos sintomas atribuídos à estimulação não invasiva, principalmente, em áreas de córtex motor primário, córtex pré-frontal dorsolateral à esquerda e à direita (Lefaucheur et al, 2020). Os estudos de neuromodulação não-invasiva realizados em pacientes com demência utilizaram metodologias e protocolos de estimulação bem heterogêneos.

Endereço: Av. Venceslau Brás, nº 71, 2º andar - FDS - sala 04-hall direito-corredor 02

Bairro: Botafogo

CEP: 22.290-140

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-0500

Fax: (21)2543-3101

E-mail: comite.etica@ipub.ufrj.br



Continuação do Parecer: 5.951.514

Algumas meta-análises compilam dados de estudos randomizados, placebo-controlados e sugerem a aplicabilidade e benefício clínico da EMT no tratamento adjuvante de sintomas cognitivos e comportamentais. Na metanálise de Vacas et al (2018), foram selecionados 5 estudos para avaliar a eficácia de métodos não-invasivos de estimulação em sintomas comportamentais da demência (Vacas et al, 2018). Dois deles utilizaram a estimulação elétrica por corrente contínua (ETCC) (Cotelli et al, 2014; Suemoto et al, 2014) e não encontraram significância estatística. Os estudos de Ahmed et al (2012), Rabey et al (2013) e Wu et al (2015) com estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) demonstraram, em sua maioria, benefícios estatisticamente significativos na redução de sintomas comportamentais (Ahmed et al, 2012 ; Rabey et al, 2013 e Wu et al, 2015). Sanches et al (2021) realizaram uma revisão sistemática no intuito de verificar a resposta da neuromodulação não-invasiva (ETCC e EMTr) em doenças neurodegenerativas. Foram incluídos 33 estudos avaliando a eficácia destes métodos na Demência de Alzheimer (Sanches et al, 2021) que, embora sem estabelecer uma conclusão em definitivo, apontaram a possibilidade da EMTr de múltiplos focos ser mais eficaz do que um foco único, sendo necessário o número de 5 a 10 sessões para obtenção de resposta. O artigo faz uma importante crítica a respeito da escassez de ensaios clínicos duplo-cego controlados-randomizados a respeito do tema, destacando a grande heterogeneidade de protocolos que não apresentam uma proposta de número de sessões de neuroestimulação satisfatória ou mesmo biomarcadores comportamentais e de neuroimagem.

O objetivo do projeto de pesquisa proposto é realizar um ensaio clínico duplo-cego, controlado, randomizado, com protocolo capaz de avaliar a eficácia e tolerabilidade da estimulação magnética transcraniana no tratamento adjuvante de pacientes com síndrome demencial. A hipótese deste estudo é que a estimulação magnética transcraniana promoverá benefícios adicionais em sintomas cognitivos e comportamentais nos pacientes com síndrome demencial em acompanhamento ambulatorial.

A realização do efeito placebo da estimulação, aplicada no grupo controle, será viabilizada através da utilização de uma bobina que não gera o estímulo eletromagnético, mas que mimetiza o mesmo som que a bobina verdadeira proporciona. Será utilizado o mesmo protocolo da estimulação ativa substituindo apenas a bobina verdadeira pela bobina placebo, permitindo o cegamento dos participantes do estudo e do profissional que executar o estímulo. Será realizado um protocolo de estimulação magnética transcraniana de alta frequência em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo por 30 sessões, de acordo com revisão realizada da literatura a respeito do tema. (Bagattini et al, 2020; AlcaláLozano et al, 2018; Wu et al, 2015; Li et al, 2021; Iriarte et George, 2018). Serão utilizadas escalas para avaliação clínica de eficácia da estimulação em relação

Endereço: Av. Venceslau Brás, nº 71, 2º andar - FDS - sala 04-hall direito-corredor 02

Bairro: Botafogo

CEP: 22.290-140

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-0500

Fax: (21)2543-3101

E-mail: comite.etica@ipub.ufrj.br



Continuação do Parecer: 5.951.514

a sintomas cognitivos, depressivos e comportamentais e em relação à qualidade de vida, sobrecarga do cuidador e impacto psicossocial do diagnóstico. Serão aplicadas pré, pós (até 15 dias após a última sessão de EMTr) e 3 meses após como seguimento. (escalas já descritas)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos atualizados, em conformidade

Apresentação de emenda, neste momento:

"O presente adendo é solicitado em função da inclusão do QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS (Pfeffer et al., 1982) dentre as escalas a serem aplicadas no curso do projeto de pesquisa.

Esse questionário foi criado por Pfeffer et al., 1982, deve ser respondido diretamente pelo informante ou pelo próprio examinador e avalia a capacidade de independência do paciente para as atividades de vida diária."

Obs: o questionário adicionado está em anexo ao corpo do protocolo de pesquisa

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2105359_E1.pdf	16/03/2023 11:57:01		Aceito
Outros	CAAE_66603723700005263_EMTr_TranstornosNeurodegenerativos_adendo.docx	16/03/2023 11:51:44	VALESKA MARINHO RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoEMTr.pdf	16/03/2023 11:49:31	VALESKA MARINHO RODRIGUES	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	15/01/2023	NATALIA MARIA	Aceito

Endereço: Av. Venceslau Brás, nº 71, 2º andar - FDS - sala 04-hall direito-corredor 02

Bairro: Botafogo

CEP: 22.290-140

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-0500

Fax: (21)2543-3101

E-mail: comite.etica@ipub.ufrj.br



UFRJ - INSTITUTO DE
PSIQUIATRIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO/ IPUB - UFRJ



Continuação do Parecer: 5.951.514

Cronograma	Cronograma.pdf	10:39:09	LINS MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/01/2023 10:38:10	NATALIA MARIA LINS MARTINS	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	15/01/2023 10:37:53	NATALIA MARIA LINS MARTINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_EMTr_em_Demencias.pdf	14/01/2023 13:26:19	NATALIA MARIA LINS MARTINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 17 de Março de 2023

Assinado por:
Rosa Gomes dos Santos Ferreira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Venceslau Brás, nº 71, 2º andar - FDS - sala 04-hall direito-corredor 02

Bairro: Botafogo

CEP: 22.290-140

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-0500

Fax: (21)2543-3101

E-mail: comite.etica@ipub.ufrj.br