



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Método não invasivo de monitorização da pressão intracraniana para avaliação de encefalopatia hepática

Pesquisador: Moacir Fernandes de Godoy

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58541022.4.0000.5415

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto- FAMERP - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.493.775

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1933399 de 09-05-2022)

Introdução

O fígado é considerado a maior glândula do corpo, com funções exócrinas e endócrinas, de tal forma que sua disfunção patológica é capaz de trazer danos sistêmicos consideráveis. A secreção de bile é a principal função digestiva do fígado; além disso, o fígado é essencial na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas (incluindo a reciclagem de amônia) e lipídios; no armazenamento de substâncias; e na degradação e excreção de hormônios. Outras funções incluem a transformação e excreção de drogas; a hemostasia (formação de fatores de coagulação) e o auxílio à resposta imune. Diversas etiologias acometem esse órgão, porém é possível sistematizá-las pelo período de acometimento, didaticamente e não -exclusivamente, em doenças crônicas e agudas. A doença hepática crônica (DHC) pode ser causada principalmente por infecção viral, como hepatite B e C; por hepatite induzida pelo consumo alcoólico; e por acúmulo de gordura no fígado (esteatose hepática não alcoólica). As formas crônicas podem evoluir ao longo do tempo para um quadro de cirrose (fibrose), chegando a necessitar de transplante hepático ortotópico (THO). O álcool é a etiologia subjacente mais frequente associada à cirrose (45%) no mundo. Ainda, a partir da DHC, pode ocorrer um quadro de doença hepática crônica agudizada

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO- FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

(DHCA), em que há uma descompensação aguda da cirrose, associada à acometimento sistêmico e à encefalopatia. Nesse cenário, infecções bacterianas (35%), hemorragias gastrointestinais (22%) e álcool (19%) representam as etiologias mais comuns globalmente responsáveis pela agudização de um quadro crônico (1). Já a doença hepática aguda (DHA) - também conhecida como falência hepática aguda ou fulminante - pode ser definida como uma síndrome clínica de encefalopatia e coagulopatia (com International Normalized Ratio [INR] > 1.5) resultante de perda massiva súbita de função hepatocitária. Representa um quadro de até 26 semanas, sem DHC ou DHCA prévios (2,3). A taxa de mortalidade varia entre 30-50% (4). As causas comuns de DHA incluem: intoxicação por acetaminofeno (aproximadamente 46% dos casos; uso de Paracetamol é comum em tentativas de suicídio); lesões induzidas por medicamentos prescritos (aproximadamente 11% dos casos); isquemia hepática; hepatite viral (A, B e E, principalmente) e hepatite autoimune; uso de suplementos dietéticos e fitoterápicos; trombose venosa hepática (Síndrome de Budd-Chiari); esteatose hepática aguda da gestação (EHAG)/ Síndrome de HELLP; ingestão de alguns cogumelos; doença de Wilson; ou ainda parada cardíaca (2). Ainda no contexto das doenças hepáticas, a encefalopatia hepática (EH) pode ser definida como um déficit cognitivo ou uma alteração no nível de consciência, possivelmente reversíveis, relacionados a um distúrbio funcional do sistema nervoso central (SNC) e normalmente associados à insuficiência hepatocelular. Uma EH de qualquer grau pode significar a presença de edema cerebral, cuja probabilidade de existência é crescente com a piora do quadro (3,5). A EH, que antes era vista como um sinal clínico terminal, hoje é retratada com um quadro passível de tratamento. No âmbito epidemiológico, segundo Stravitz et al., a EH severa em DHA pode ocorrer em 54% dos casos por intoxicação com paracetamol e 36% dos casos por lesão hepática induzida por medicamentos (2). Também, a mortalidade em DHA pode chegar de 40 a 80% sem um transplante hepático; onde edema cerebral e hipertensão intracraniana (HIC) secundários a hiperamonemia são responsáveis por 35% das mortes. Essas taxas de mortalidade são bastante superiores às de DHC, em que a EH está associada principalmente a shunt portosistêmico (5). Na doença crônica, a prevalência de EH em diagnósticos de cirrose é de 10-14% em geral, de 16-21% em pacientes com cirrose descompensada e de 10-15% em pacientes com shunt transjugular intra-hepático porto-sistêmico (TIPS). A EH ocorre eventualmente em 30-40% dos indivíduos com cirrose (6). Além disso, na tentativa de sistematizar o quadro, conforme definido pelo 11º Congresso Mundial de Gastroenterologia, a EH pode ocorrer em pacientes com DHA (tipo A); em portadores de shunt porto-sistêmico (tipo B), seja ele espontâneo ou cirúrgico, após a colocação de TIPS - o que não apresentaria lesão hepática intrínseca -; ou em pacientes com DHC (tipo C). A EH do tipo C, por

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO- FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

sua vez, pode ser subclassificada: em (I) EH episódica, quando há delírio agudo ou distúrbio de consciência em pacientes previamente hígidos do ponto de vista neuropsiquiátrico, e podendo ser (Ia) precipitada (por fatores desencadeantes), (Ib) espontânea (na ausência desses fatores) ou (Ic) recorrente (com mais de 2 episódios por ano); em (II) EH persistente, quando há presença contínua e ininterrupta de sinais e sintomas neuropsiquiátricos, geralmente alterações extrapiramidais, disartria, distúrbios de personalidade, de memória e do ciclo sono-vigília, sendo graduada em (IIa) leve, (IIb) acentuada e (IIc) dependente de tratamento; ou ainda em (III) EH mínima, quando há um estágio pré-clínico de EH em hepatopatas crônicos, com déficits em testes neurológicos, porém sem alteração de estado mental evidente (7). A fisiopatologia da EH é complexa, multifatorial e seus mecanismos não estão completamente definidos. Contudo, alguns fatores podem ser apontados como predisponentes à progressão e à severidade do declínio neurológico da hepatopatia crônica por serem essencialmente formadores de edema – são eles: inflamação, estresse oxidativo, excesso de ácidos biliares (ABs), lactato aumentado e, principalmente, hiperamonemia (8). Um edema causa alterações na homeostase química e deficiências do impulso nervoso. Nesse contexto, sua formação pode ocorrer por (i) via vasogênica, isto é, quando a barreira hematoencefálica (BHE) é rompida e há influxo de água para o compartimento intersticial cerebral que é hipertônico; ou por (ii) via citotóxica, quando não há rompimento da BHE. Nessa linha, os astrócitos, principais células formadoras da BHE, apresentam um papel crucial nessa dinâmica - eles protegem os neurônios de agentes exógenos tóxicos e controlam a homeostase eletrolítica. A desregulação dos canais de aquaporinas 4 (AQP4), o acúmulo de glutamina intracelular e o aumento de glutamato extracelular são os possíveis mecanismos relacionados ao edema cerebral mediado por inflamação astrocitária (8). Nesse sentido, a lesão astrocitária é secundária à tentativa de detoxificação astrocitária por amônia, que ocorre por transformação, via glutamina-sintetase, de amônia e glutamato (principal neurotransmissor [NT] excitatório do SNC) em glutamina osmoticamente ativa (85% de amônia é convertida). A lesão dos astrócitos também está relacionada ao aumento dos níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e de fator de necrose tumoral alfa (TNF-). Paralelamente a isso, essa neuroinflamação reduz a absorção de glutamato, aumentando sua concentração extracelular. Também, por outro lado, o NT ácido gama-amino butírico (GABA), NT inibitório do SNC, está relacionado ao controle osmótico e hidroeletrolítico cerebral, pois os astrócitos regulam fluxos aniônicos via receptores GABAA. Esses receptores são responsáveis pelo aumento do tônus GABAérgico e também são coexpressados com AQP4. Assim, a hiperamonemia é capaz de gerar neuroinflamação, edema e uma desregulação de NTs no SNC, relacionados aos déficits neurológicos (3,5,8,9). Além disso, tal mecanismo é corroborado por

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SÃO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO- FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

estudos que correlacionam positivamente o quadro clínico com a concentração sérica de amônia. Eles apontam que EH raramente é desenvolvida com uma amonemia arterial inferior a 75 $\mu\text{mol/L}$. HIC foi desenvolvida em 55% dos pacientes de DHA com níveis superiores a 200 $\mu\text{mol/L}$. Também, revelou-se que a concentração de amônia é tipicamente superior em pacientes de DHA vis-à-vis DHC (5,10). Outros fatores ainda estão associados à fisiopatologia da EH. O dano hepático diminui a síntese de proteínas associadas a efeitos antioxidantes, como albumina e glutatona, o que causa um desbalanço entre a produção e eliminação de espécies reativas de oxigênio (EROs), gerando estresse oxidativo e disfunção celular. Também, na dinâmica da bile, os ABs devem ser reabsorvidos e reciclados pelo fígado; contudo, sob doença hepática, esses ácidos são acumulados na circulação, ultrapassam a BHE e estão relacionados à maior permeabilidade dessa barreira. Por fim, nos astrócitos, pela lactato desidrogenase, a glicose é transformada em lactato, que é o principal substrato energético nos neurônios, de tal forma que alterações na homeostase do lactato, possivelmente induzidas pelo aumento na concentração de amônia, estão associadas à disfunção neurológica no EH (8,9). Além disso, como resultado das alterações fisiopatológicas, a apresentação clínica associada à EH possui alguns traços comuns. O quadro típico de EH em DHA é visto em pacientes com falência múltipla de órgãos, choque ou parada cardíaca. Esses pacientes normalmente vão para a unidade de tratamento intensivo (UTI), precisam de via aérea definitiva (VAD) com ventilação mecânica e apresentam sepse, hipotensão severa e piora da EH. Em relação exclusivamente ao aspecto neurológico da EH, apatia é um sinal precoce, seguido de hipersonia e confusão mental. Pacientes podem apresentar delírio, euforia/mania, desorientação espacial, cognição afetada e perda de memória de curto prazo. Pode haver hipertonia muscular com mioclonia, reflexos tendíneos exagerados e Sinal de Babinsky. Asterix (flapping) é mais recorrente nos casos de DHC. Alterações nas reações pupilares são raras. Com um reflexo pontino ou mesencefálico afetado, pode-se suspeitar de edema cerebral. A Tríade de Cushing – hipertensão sistêmica, bradicardia e alterações no ritmo respiratório – também pode servir de auxiliar para detecção de aumento na pressão intracraniana (PIC). Assim, em linhas gerais, conforme há uma piora na falência hepática, há queda proporcional no nível de consciência, podendo evoluir ao coma (3). Ademais, uma vez que o quadro clínico de EH é de uma apresentação bastante diversa, o critério de West-Haven (CWH) para avaliação de estado mental buscou compilar essa variedade: são classificados como Grau 0 aqueles pacientes sem anormalidades; Grau 1, pacientes que apresentam alteração do ciclo sono-vigília ou alterações do sono, ou períodos breves de comprometimento da consciência; Grau 2, pacientes com letargia ou apatia, com alteração de comportamento e fala lentificada, e que ainda podem apresentar flapping; Grau 3, pacientes com

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SÃO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO- FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

rebaixamento importante do nível de consciência e estupor; e, por fim, Grau 4, indivíduos em coma (3,5,7). No geral, um estudo analisando 92 casos de DHA em 7 anos detectou a presença de edema cerebral em 31% dos casos, não identificou edema cerebral em pacientes com EH Grau 1 e 2, mas referiu a presença de edema em 88% daqueles com Grau 3 ou 4 (11). Posteriormente, o mesmo autor reforçou a correlação, apontando a presença de edema em mais de 75% dos pacientes com EH Grau 4 (3). Além disso, outro estudo apontou que edemas cerebrais foram identificados em aproximadamente 80% dos pacientes com DHA, sendo que 25-35% apresentavam edema quando a EH era de Grau 3, e 65-75%, de Grau 4 (12). Raschke et al. ainda apontaram que há um aumento de PIC em 85-95% dos casos de EH Grau 3 ou 4 (13). Por fim, Raghavan et al. descreveram que edema cerebral e HIC acontecem em 75-80% dos pacientes de DHA com EH Grau 3 ou 4 (9). Nesse sentido, a International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) também propôs uma classificação clínica – mas diminuindo a variabilidade intrínseca à subjetividade da análise dos graus 1 e 2 do CWH e tornando-a mais objetiva para estudos. Ela divide a síndrome em: (i) EH ausente; em (ii) EH encoberta (“covert”), cujos pacientes apresentam EH mínima e Grau I na CWH; ou em (iii) EH aparente (“overt”), cujos pacientes apresentam anormalidades clínicas evidentes. Nessa classificação são ponderados o estado mental do paciente, os resultados de testes especializados e a presença ou não de asterix (flapping) (14). Ochoa-Sanchez et al. apontaram que mais de 80% dos pacientes cirróticos desenvolvem EH encoberta (covert); enquanto 30% dos pacientes em falência hepática (DHA) apresentam EH aparente (overt)(8). Lidofsky et al. relataram EH avançada/aparente em 12 a 67% dos pacientes de DHA (15). Já outro estudo relata que EH mínima ocorre em 20-80% dos pacientes cirróticos; além de apontar a que a chance do primeiro episódio de EH é de 5 a 25% dentro dos primeiros 5 anos do diagnóstico (6). Desse modo, o diagnóstico da EH é eminentemente clínico, com a busca desses achados típicos. Paralelamente, pode-se pedir testes laboratoriais indicando o aumento das transaminases, aumento no tempo de protrombina (PPT; ou via INR) ou ainda a elevação da amônia sérica (5). Referente a testes de imagem, a tomografia computadorizada (TC) deve ser realizada o quanto antes para identificar edema com efeito de massa; contudo, a TC é de baixa sensibilidade por não conseguir excluir casos de edema precoce, uma vez que as anormalidades são muito sutis, como o desaparecimento de alguns sulcos e fissuras Sylvianas. Um paciente com EH e TC normal ainda apresenta alto risco de edema e rápido aumento da PIC - que deve ser monitorizada (3). Pode-se ainda utilizar métodos não invasivos como a ultrassonografia transcraniana com Doppler (DTC), a avaliação do diâmetro da bainha do nervo óptico (ONSD) e a ressonância magnética (RM) para estimar a complacência intracraniana (CIC), a PIC e a pressão de perfusão

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

cerebral (PPC)(5). Por fim, o diagnóstico deve ser feito excluindo diagnósticos diferenciais e identificando possíveis fatores de piora da condição mental. Especificamente sobre a conduta e tratamento da EH, é recomendado que seja feita a (i) estabilização, (ii) o controle de fatores precipitantes modificáveis (ex: intoxicação por paracetamol), (iii) o abaixamento da amônia sérica, (iv) o controle da PIC e (v) o manejo das complicações hepáticas, como a hiponatremia (12). Lactulose é o manejo inicial mais indicado para controle da hiperamonemia – devido à sua capacidade de controlar o pH do lúmen intestinal, bem como diminuir a absorção de glutamina e amônia. Neomicina também pode diminuir a glutaminase intestinal e consequentemente a amônia sérica; e rifaximina tem efeito empírico comprovado (5,12). Febre por infecção pode aumentar a PIC e deve ser controlada. Também, deve-se manter uma pressão arterial média (PAM) adequada pois uma hipotensão pode diminuir consideravelmente a PPC e causar isquemia. Pacientes hipotensos devem passar por ressuscitação volêmica. A PPC é igual à PAM menos a PIC – mas a pressão venosa (PV), que ocorre de forma paralela à PIC, pode servir de proxy. A PPC deve ser mantida preferencialmente acima de 60 mmHg. Noradrenalina, vasopressina ou terlipressina podem aumentar a vasoconstrição e consequentemente a PPC, mas sem aumentar a PIC (3). Ademais, é evidente a necessidade de tratar a etiologia subjacente, tanto em paciente com DHA e quanto com DHC. Contudo, referente ao edema e à HIC, deve-se evitar fatores de piora do paciente, como a agitação, tosse, movimentos na cama, sucção endotraqueal e hipertensão arterial severa. A cabeceira da cama deve ser elevada em pelo menos 30° e o pescoço deve ficar alinhado para facilitar o retorno venoso. Alcalose respiratória (hipocapnia com pCO_2 entre 28 – 35 mmHg) pode ser útil por seu efeito cerebral vasoconstritor, que reduz o volume sanguíneo cerebral e, consequentemente, a PIC. Convulsões pioram a HIC e podem ser tratadas com antiepiléticos (Fenitoína). Terapia hiperosmolar pode mover osmoticamente água intracraniana para a circulação sistêmica; nesse caso, pode-se utilizar salina hipertônica (hipernatremia induzida de 145-155 mEq/L). Em caso de resistência a essa terapia, pode-se usar barbitúricos. Manitol (1g/kg) para ser utilizado para forçar uma diurese osmótica. Propofol (50 μ g/kg/min), fármaco usado para sedação e ventilação mecânica, tem sido apontado como capaz de diminuir o metabolismo cerebral, a perfusão cerebral e a PIC, além ter sido relatado por suas propriedades neuroprotetivas (mediando o tônus GABAérgico) e antioxidantes. Hipotermia leve (32 – 35°C) também tem sido proposta como método terapêutico (3,5). Além disso, vários estudos sugerem que o monitoramento da PIC pode ser clinicamente útil. Ela é indicada em todos os casos com EH Grau 4 (5). Além disso, na DHA, cujo tratamento definitivo costuma ser o THO, sua função pré-operatória e intraoperatória estaria em controlar a PIC para evitar herniação de tronco encefálico com consequente dano neurológico;

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SÃO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SÃO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO- FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

mas também poderia ser usado para classificação dos receptores (15). Contudo, apesar do valor da monitorização, foram relatadas complicações com a monitorização invasiva em vários estudos, sendo a hemorragia intracraniana a mais comum delas (15). Blei e colaboradores relataram que essas complicações podem ocorrer em 20% dos casos, com hemorragia fatal sendo relatada em até 4% dos casos de transdutores intraparenquimatosos (16); enquanto Maloney et al. reportaram que estudos apontam uma taxa de hemorragia de 3,8-22% entre vários instrumentos – sendo o cateter epidural o mais seguro e menos preciso e os cateteres subdurais e intraparenquimatosos os mais precisos, porém associados a maior taxa de hemorragia (4). O quadro de coagulopatia paralela, aliado a eventuais iatrogenias, é responsável por essa considerável taxa (12). Também, a taxa de infecção em cateteres intraventriculares ainda chega a 10%, dependendo da duração (17). Sendo assim, o uso da monitorização da PIC ainda é controversa, considerando possibilidade de infecção e hemorragia intrínseca à utilização de métodos invasivos (4) – justificando a necessidade da proposição de métodos não invasivos de monitorização da PIC. A PIC, por sua vez, tende a ser estabilizada por uma característica intrínseca ao cérebro, a capacidade de acomodar volume intracraniano sem alterar significativamente a pressão – chamada de complacência intracraniana (CIC). Apesar da tentativa de estabilizar a PIC para almejar uma PPC estável, a PIC ocorre em ondas de pulsos (OP). Esses pulsos ocorrem como um reflexo do ciclo cardíaco – sístole e diástole – no líquido cefalorraquidiano (LCE). Analogamente ao formato de OP cardíaca, o pulso da pressão no LCE apresenta os componentes P1, P2 e P3: P1 é a onda de percussão, devido à pressão arterial sendo transmitida do plexo coroide para os ventrículos; P2 seria a onda de maré e está inversamente relacionada à CIC; e P3 seria a onda de fechamento da incisura aórtica (fechamento da valva aórtica durante a diástole). Além da OP isolada, o conjunto de pulsos oscila secundariamente ao ciclo respiratório: quando inspiramos profundamente, a pressão intratorácica diminui e o retorno venoso sistêmico aumenta; porém, isso diminui o volume nas câmaras cardíacas esquerdas, o que gera uma pontual diminuição de ejeção e consequente queda na pressão arterial (PA). Essa dinâmica se reflete em uma tendência de aumento da PIC durante a expiração e vice-versa. Além disso, fatores como idade, postura, horário do dia e condição clínica afetam a PIC média; sendo que ela varia em um intervalo de 7 – 15mmHg em adultos hígidos, 3 – 6 mmHg em crianças e 0,5 – 6 mmHg em infantes (18). Quando o nível de P2 supera P1, é esperada uma perda considerável de CIC. Também, vários estudos apontam que um formato de OP patológica é mais sugestivo do que um aumento na PIC absoluta. Por exemplo, em hidrocefalia idiopática, em meningites, em acidentes vasculares cerebrais (AVC) hemorrágicos ou em lesões cerebrais traumáticas, detecta-se uma OP alterada sem necessariamente um aumento absoluto na PIC (18–20). Assim, o formato da

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO- FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

OP na PIC pode servir como indicador precoce de descompensação neurológica - além da PIC absoluta em si. Ainda na dinâmica de OP da PIC, existem as “ondas lentas” de Lundberg et al. (OLL), descritas tipicamente como tipo A, B e C. As OLL tipo A são representadas por um platô vasogênico que ocorre durante 5 a 10 minutos com uma PIC alta ($>50\text{mmHg}$); e estão associadas a um mal prognóstico. As OLL tipo B ocorrem em picos na PIC de lenta duração a uma frequência de aproximadamente 2 por minuto; e não apresentam um significado consolidado na literatura, mas estão provavelmente associadas a um CIC diminuída. Já as OLL tipo C são mais frequentes, de 4 a 8 ondas por minuto, em que há uma elevação da PIC de até 30mmHg ; e estão relacionadas às derivações do ciclo respiratório supracitado (21). Nessa linha, Mascarenhas et al. (22) inovaram ao questionar a Doutrina de Monro-Kellie (DMK) de 1820. Essa doutrina, elaborada por três anatomistas, definia que o crânio era preenchido principalmente por 3 componentes – sangue, fluido e parênquima cerebral – e que o aumento no volume de um desses componentes necessariamente implicaria em um aumento da PIC. A DKM, assim, conclui que o crânio é um osso extremamente rígido que não pode ser expandido – pelo menos após o fechamento das fontanelas. E para contestar a doutrina, os autores realizaram um experimento simples: no método “in vitro”, aplicaram sensores de deformação na região parietal de crânios humanos e inflaram um balão no interior do crânio até 100 mmHg , detectando uma dilatação direta e linearmente proporcional à PIC; já no experimento “in vivo”, realizaram manobras posturais em ratos Wistar para avaliar uma variação na PIC e, com o mesmo sensor, minimamente invasivo e colocado externamente ao crânio, conseguiram captar variações na dilatação intracraniana (22). Posteriormente, os mesmos autores compararam o padrão-ouro de monitorização invasiva da PIC (PICi) - o cateter intraparenquimatoso de Codman - com o sensor minimamente invasivo (PICmi) anexado ao crânio dos ratos Wistar; e, após a infusão de solução salina no canal espinal, perceberam um coeficiente de correlação de Pearson (r) positivo de $0,8 \pm 0,2$ (intervalo: $0,31 - 0,99$) (23). Logo após, em outro estudo, testaram um dispositivo não invasivo para medir a PIC (PICni) contra o método de PICi padrão-ouro. Com o instrumento composto por uma faixa ao redor da cabeça, encontraram um $r = 0,8 \pm 0,2$ ($0,28 - 0,96$) (24). Esses estudos deram origem então ao Brain4care®, um método mecânico de monitorização PICni, que é incapaz de medir a PIC absoluta, mas que apresenta considerável sensibilidade para avaliar formatos de OP e pelo qual não incorrem os riscos intrínsecos aos métodos invasivos supracitados. Essa tecnologia tem sido testada, desde então em diversos contexto clínicos para avaliar sua aplicabilidade nos diagnósticos e prognósticos clínicos. Para adicionar, uma vez que os pulsos na PIC são correlacionados intrinsecamente ao sistema cardiovascular, pode-se ainda analisar a variabilidade na PIC de modo

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO- FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

análogo à frequência cardíaca (FC). A variabilidade na frequência cardíaca (VFC) é um indicador cujos valores altos estão associados supostamente com melhor grau de ajuste do sistema nervoso autônomo (SNA). Trata-se de uma análise não invasiva e linear simples a partir das variações nas medidas dos intervalos RR (time domain) ou de alterações da frequência (frequency domain). Seus resultados já foram consistentemente correlacionados com diversas condições fisiológicas e patológicas (25,26). Assim, a VFC pode servir para diagnóstico de saúde geral, bem como potencialmente servir de fator associado ao prognóstico do quadro de EH. Sendo assim, destaca-se que o quadro epidemiológico brasileiro apresenta recorrentes e crescentes casos de DHA e DHC. Esses casos são normalmente acompanhados por EH - que pode se manifestar com aumento na PIC e edema. Tecnologias de monitorização da PICni, como a Brain4Care®, podem servir como potenciais auxiliares no diagnóstico e prognóstico desses pacientes. A mudança no formato de OP - mais sugestiva que a PIC absoluta - poderia indicar deterioração do quadro neurológico antes da manifestação clínica em si, o que indicaria intervenção médica antes do paciente lograr pontuações mais altas no CWH. Também, poderia permitir que uma EH mínima ou EH encoberta (CWH=1) não evolua para uma EH aparente clinicamente (CWH>1); ou até que uma EH ausente (CWH=0) sequer se manifeste. Além disso, pode ser que alterações fisiopatológicas no espaço intracraniano ocorram antes das manifestações clínicas neurológicas mínimas, criando espaço para novas investigações. E, por fim, indaga-se sobre a capacidade da VPIC servir como indicador de saúde geral, aos moldes da VFC.

Hipótese:

Um método não invasivo de monitorização da pressão intracraniana pode auxiliar no diagnóstico precoce e prognóstico em pacientes com encefalopatia hepática.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo prospectivo-analítico, em que uma ferramenta nova de diagnóstico e prognóstico será testada. Nesse cenário, o pesquisador registrará os casos da doença, seus atributos e a maneira como ela se relaciona com outras condições, mas intervirá instalando o respectivo equipamento. Essa ferramenta será aplicada periodicamente para acompanhar a evolução dos pacientes. Além disso, os resultados obtidos serão posteriormente comparados à normalidade descrita na literatura. O material e o acesso clínico serão feitos em parceria com o Dr. Renato Silva, chefe do serviço de transplante de fígado do Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP (HB). Os critérios de elegibilidade dos pacientes analisados incluem: pacientes com DHA, DHC ou DHCA; porém existem contraindicações presentes no manual do equipamento utilizado

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO- FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

desqualificadoras. No momento da coleta, serão aferidos os pulsos da PICni, serão coletados os dados de identificação do prontuário do paciente; e ainda serão tabuladas as exposições do paciente, conforme descrito na seção seguinte. O instrumento utilizado para o registro dos formatos de OP da PICni será o sistema de monitoramento da pressão intracraniana não invasiva sem fio do modelo BWS da empresa Brain4Care. Segundo o manual de instruções da empresa, o sistema BWS consiste em três módulos interdependentes: o módulo sensor BcSs-PICNIW-1000, o aplicativo Brain4Care e o módulo receptor BcAc-DG-1000 (quando contratado). O módulo BcSs-PICNIW-1000 realiza o monitoramento da pressão intracraniana por meio não invasivo e transmite, via Bluetooth, as informações ao módulo BcAc-DG-1000 e/ou aplicativo Brain4Care. O BcAc-DG-1000 é um receptor que se conecta às entradas de pressão invasiva de monitores multiparamétricos e transcreve a morfologia da PIC ao monitor. O aplicativo Brain4Care é um aplicativo para tablets e aparelhos celulares (Android apenas) que se conecta ao BcSs-PICNIW-1000 para receber as informações, enviá-las à nuvem e gerar o relatório. O sistema oferece a monitorização da morfologia da curva de variação da PIC, portanto ele não é calibrado em valores absolutos de pressão (mmHg) e seus valores digitais de saída representam apenas dados relativos à expansão craniana. Para utilizar o modelo BWS, deve-se: escolher o tamanho de banda de fixação ideal (5 opções); retirar a bateria externa; instalar a banda escolhida no equipamento; posicioná-lo na cabeça e ajustar a cremalheira; ligar o sensor; pareá-lo com o monitor multiparamétrico ou aplicativo; averiguar a tela de posicionamento correto; e iniciar a monitorização. A tela de monitorização e o relatório estão exemplificados nas imagens abaixo. O uso desse equipamento é contraindicado em pacientes que tenham: realizado craniectomia descompressiva; defeitos cranianos (porção do crânio faltando); pacientes com hipersensibilidade aos componentes do sensor; e demais condições julgadas inadequadas para uso do dispositivo. Além desse equipamento, o monitor cardíaco Polar S810i, via emissões infravermelhas, registrará os batimentos cardíacos a uma frequência de até 1.000 Hz. Essa série será posteriormente processada em um software específico do ambiente MATLAB® (The Math Works, USA) para cálculo da VFC baseada no tempo entre os intervalos RR (time domain). A VFC será obtida no primeiro contato com o paciente (quadro agudo) e servirá de auxílio no prognóstico da EH. Assim, após a curadoria manual das morfologias das OP em comparação com as OP não patológicas; as curvas de cada paciente serão classificadas e correlacionadas com os demais achados clínicos e laboratoriais, numa tentativa de inferir sobre os prognósticos individuais. Além disso, utilizando a PICi (se disponível) ou o escore clínico como padrão-ouro, serão realizados os testes de diagnóstico clássicos: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN), acurácia e

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO- FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

razão de verossimilhança (positiva e negativa).

Critério de Inclusão:

Pacientes com doença hepática aguda (DHA), doença hepática crônica (DHC) ou doença hepática crônica agudizada (DHCA).

Critério de Exclusão:

O uso do equipamento é contraindicado em pacientes que tenham: realizado craniectomia descompressiva; defeitos cranianos (porção do crânio faltando); pacientes com hipersensibilidade aos componentes do sensor; e demais condições julgadas inadequadas para uso do dispositivo.

Metodologia de Análise de Dados:

Utilizando a PICi (se disponível) ou o escore clínico como padrão-ouro, serão realizados os testes de diagnóstico clássicos: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN), acurácia e razão de verossimilhança (positiva e negativa).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Utilizar um método não invasivo de monitorização da pressão intracraniana para testar o seu uso como auxiliar de diagnóstico precoce e prognóstico em pacientes com encefalopatia hepática.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a relação dos pulsos oscilatórios medidos pelo método não invasivo de avaliação da pressão intracraniana com a variabilidade da frequência cardíaca.
- Sugerir uma melhora no protocolo de monitorização da pressão intracraniana no pré e intraoperatório do transplante hepático ortotópico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O monitor não é invasivo e, portanto, não envolve riscos consideráveis aos pacientes.

Benefícios:

- Testar um método alternativo para monitorização na pressão intracraniana que seja não invasivo e sem os riscos intrínsecos a esse tipo de instalação;
- Buscar um instrumento auxiliar de diagnóstico e prognóstico em pacientes com encefalopatia hepática;
- Sugerir uma melhora no protocolo de monitorização da pressão intracraniana no pré e intraoperatório do transplante hepático ortotópico;

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

- Utilizar a base de pacientes de um grande hospital escola, referência em transplantes hepáticos, para mapear o perfil das ondas de pulso da pressão intracraniana em hepatopatas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo prospectivo-analítico, em que uma ferramenta nova de diagnóstico e prognóstico será testada.

Participarão do estudo participantes com doença hepática aguda (DHA), doença hepática crônica (DHC) ou doença hepática crônica agudizada (DHCA).

Ferramenta nova: BWS da empresa Brain4Care

Número de participantes: 30

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver item Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

Recomendações:

Ver item Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise de resposta ao Parecer Pendente n. 5.461.667 emitido pelo CEP em 10/06/2022.

1. No documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1933399 postado em 09-05-2022 na Plataforma Brasil no item "Metodologia Proposta" não consta a descrição do local onde os participantes estão; como os participantes serão abordados; como será o procedimento para a assinatura do TCLE; o estado de saúde destes participantes, se estão conscientes ou não. Solicita-se adequação.

Resposta: As adequações e recomendações descritas no parecer consubstanciado foram incluídas nos documentos e na Plataforma Brasil. Com seguintes modificações: Os participantes estarão internados na enfermaria do oitavo andar do Hospital de Base, no setor de Transplante de Fígado. Por solicitação do médico assistente do Serviço de TX hepático, frente a um quadro clínico suspeito, será realizada a medição não invasiva da pressão intracraniana com auxílio do equipamento Brain4Care. Aos potenciais participantes da pesquisa que estiverem plenamente conscientes, serão feitas as devidas explicações e esclarecimentos sobre o procedimento. No caso de entendimento e concordância será assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

(TCLE). Caso esses potenciais participantes não estejam em condições adequadas de entendimento todo o processo será explicado ao familiar responsável o qual, se concordar, fará a devida assinatura no TCLE.

Parecer: Pendência Atendida

2. No documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1933399 postado em 09-05-2022 na Plataforma Brasil no item “Critérios de exclusão” onde lê “... pacientes com hipersensibilidade aos componentes do sensor...”. Como saberá se o participante tem hipersensibilidade aos componentes do sensor sem colocar o equipamento? Solicita-se esclarecimento.

Resposta: No item foi acrescentado: O elemento componente desse dispositivo nada mais é que uma cinta elástica adaptada à circunferência da cabeça. Será perguntado antes do procedimento, ao próprio participante ou ao seu familiar responsável se há história ou relatos de alguma alergia ao contato da pele com material plástico. Em havendo, isso indicará a não inclusão do caso.

Parecer: Pendência atendida

3. No documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1933399 postado em 09-05-2022 na Plataforma Brasil no item “Riscos” onde lê “O monitor não é invasivo e, portanto, não envolve riscos consideráveis aos pacientes.” Não condiz com os riscos para o participante, pois há riscos inerentes ao sensor do equipamento; local onde o sensor é colocado, entre outros. Solicita-se adequação.

Resposta: No item foi modificado: O eventual “risco” é realmente desprezível pois o dispositivo é apenas um sensor que capta mínimos movimentos de expansão da calota craneana que são registrados graficamente e à distância. Não há qualquer emissão ou injeção de substâncias químicas ou radioativas. O procedimento é indolor. O único contato com a pele do participante é com a cinta que fixa o sensor na circunferência da cabeça.

Parecer: Pendência atendida

4. No documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1933399 postado em 09-05-2022

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

na Plataforma Brasil no item “Benefícios” a descrição não refere aos benefícios para os participantes do estudo. Solicita-se adequação.

Resposta: No item foi acrescentado: Na verdade, há benefícios potenciais, pois, se forem constatados sinais de hipertensão intracraniana, o médico assistente terá condições de tomar providências bem mais precocemente, antes de um quadro clínico plenamente instalado e, no caso de normalidade do comportamento pressórico, poderão ser evitadas medidas drásticas desnecessárias.

Parecer: Pendência atendida

5. Em toda a descrição do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1933399 postado em 09-05-2022 na Plataforma Brasil a onde aparece o termo “paciente” deve ser alterado para o termo “participante”. Solicita-se adequação

Resposta: Respeitosamente informamos aos relatores do Comitê de Ética que no presente projeto são realmente “pacientes” pois são casos internados em hospital portadores de doença hepática avançada. Mas se há obrigatoriedade de, mesmo assim, serem chamados de participantes, acataremos e faremos as devidas alterações no texto do Projeto.

Parecer: Pendência atendida

6. Se o participante estiver em condições em que não é possível o seu consentimento no TCLE e for elegível para participar do estudo, quem consentirá o consentimento para sua participação? Solicita-se esclarecimento

Resposta: Já respondido no item 1c. Onde descreve: Caso esses potenciais participantes não estejam em condições adequadas de entendimento todo o processo será explicado ao familiar responsável o qual, se concordar, fará a devida assinatura no TCLE.

Parecer: Pendência atendida

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

7. Quanto ao documento TLCE_Brain4Care postado em 28-04-2022 na Plataforma Brasil, segundo Resolução 466/12 do CNS:

a. Adequar o documento conforme a Resolução, ou seja:

No seu II - DOS TERMOS E DEFINIÇÕES

II.23 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar;

No seu IV – DO PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Entende-se por Processo de Consentimento Livre e Esclarecido todas as etapas a serem necessariamente observadas para que o convidado a participar de uma pesquisa possa se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida.

Com isso o TCLE inicia com convite ao participante.

IV.3 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente:

a) justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, com o detalhamento dos métodos a serem utilizados, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou experimental, quando aplicável;

b) explicitação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa;

c) esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ ou a interrupção da pesquisa;

d) garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma;

f) garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

Resposta: O texto do TCLE foi alterado e anexado à Plataforma Brasil. Ele foi redigido com uma linguagem mais clara, objetiva e explicativa. Explicitamos a justificativa, objetivos e procedimentos da pesquisa, com o detalhamento dos métodos a serem utilizados. Além disso, enfatizamos os riscos/potenciais desconfortos e benefícios aos participantes. Os demais itens obrigatórios do TCLE também foram enfatizados.

Parecer: No documento TCLE_Brain4Care_v2 postado em 22-06-2022 na Plataforma Brasil, segundo Resolução 466/12 do CNS:

- a. O termo “paciente” em todo documento deve ser substituído pelo termo “participante”. Solicita-se adequação
- b. O esclarecimento sobre a pesquisa deve ser direcionado ao participante ou ao seu responsável. Solicita-se adequação
- c. Na página 1 de 2 onde lê “As informações contidas nesta folha, objetivo firmar acordo escrito com... autorizando sua participação...” o TCLE não é folha é um termo, não é acordo é consentimento e não é autorizando e sim consentindo. Solicita-se adequação.
- d. Na página 1 de 2 no seção 5 “Participação no Estudo” onde lê “Você será convidado...” O participante está sendo convidado e não será convidado. Solicita-se adequação
- e. Na página 1 de 2 seção 7 “Riscos” onde se lê “...conforme resolução n. 196/96...”. A Resolução vigente em pesquisas em seres humanos do CNS é a 466/12. Solicita-se adequação.
- f. Na 2 de 2 seção 9 “Confidencialidade” onde lê “...Os dados da(o) voluntária(o)...”. Dados são dos participantes, portanto o termo voluntário deve ser substituído pelo termo participantes. Solicita-se adequação
- g. Na página 2 de 2 onde lê “...Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento...”. O participante recebe uma via do termo e não cópia. E a frase pode ser retirada do esclarecimento, pois no parágrafo anterior esclarece ao participante o recebimento de uma via do TCLE. Solicita-se

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

adequação.

8. Não consta nos documentos postados na Plataforma Brasil informações se o equipamento foi aprovado para uso em órgãos competentes dentro da legislação brasileira. Solicita-se esclarecimento.

Resposta: No manual de usuário do aparelho BWS da Brain4Care consta que o produto possui certificados Inmetro, Anatel e registro na Anvisa, estando em total conformidade com as exigências requeridas no Brasil. Ele foi projetado e fabricado de acordo com a Norma NBR IEC 60601-1:2016 e suas normas colaterais 60601-1-2:2010, 60601-1-6:2011, 60601-1-9:2014, 60601-1-11:2012. Normas referentes à biocompatibilidade de equipamentos médicos ISO 10993- 10:2010, EN ISO 10993-10:2013 e ISO 10993-5:2009. Normas referentes a equipamentos de radiocomunicação restrita ATO 14448 e ATO 11542. Biocompatibilidade: O módulo BcSs-PICNIW-1000 apresenta registro na Anvisa e foi aprovado em testes de biocompatibilidade conforme as normas NBR IEC 60601-1, ISO 10993-10:2010, EN ISO 10993-10:2013 e ISO 10993-5:2009. Classificação: Equipamento com grau de proteção Classe 1, Tipo BF. Operação contínua. Alimentação interna e externa apenas através de baterias. Grau de Risco III, de acordo com a Resolução 185 da Anvisa, Brasil.

Parecer: Pendência atendida.

9. Foi informado que o projeto de pesquisa contém "Área Temática: equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;", porém, faz-se necessário saber se de fato o equipamento não está registrado. Caso esteja, solicita-se a retirada desta área.

Resposta: Já respondido no item 8.

Parecer: Pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, Resolução nº 510 de 2016 e Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 5.493.775

aprovação do projeto de 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_1933399.pdf	22/06/2022 15:58:51		Aceito
Parecer Anterior	CartaResposta_CEP_Brain4Care.pdf	22/06/2022 15:51:47	LUCAS KLEEBANK FERNANDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Brain4Care_v5.pdf	22/06/2022 15:49:17	LUCAS KLEEBANK FERNANDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Brain4Care_v2.pdf	22/06/2022 15:47:55	LUCAS KLEEBANK FERNANDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Brain4Care.pdf	09/05/2022 15:53:20	LUCAS KLEEBANK FERNANDES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Assinada_DeclaracaodeInfraestrutura.pdf	09/05/2022 15:51:49	LUCAS KLEEBANK FERNANDES	Aceito
Folha de Rosto	Assinada_FolhadeRosto_FAMERP.pdf	09/05/2022 15:50:54	LUCAS KLEEBANK FERNANDES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TLCE_Brain4Care.pdf	28/04/2022 21:30:07	LUCAS KLEEBANK FERNANDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE DO RIO PRETO, 28 de Junho de 2022

Assinado por:
BEATRIZ BARCO TAVARES JONTAZ IRIGOYEN
(Coordenador(a))

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br