



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Neuromodulação vagal auricular transcutânea e sua segurança, factibilidade e avaliação funcional em pacientes com insuficiência cardíaca.

Pesquisador: SERGIO LIVIO MENEZES COUCEIRO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 38606820.6.0000.5243

Instituição Proponente: Programa de Pós Graduação em Ciências Cardiovasculares

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.486.173

Apresentação do Projeto:

O excesso de atividade simpática causada pelo desequilíbrio do sistema nervoso autônomo (SNA) e a diminuição da atividade vagal contribuem para a progressão da remodelação ventricular e piora da insuficiência cardíaca (IC). Existem tratamentos medicamentosos, como betabloqueadores ou Inibidores do sistema renina angiotensina-aldosterona para regulação da atividade simpática aumentada e baixas doses de digoxina para manter a atividade parassimpática reduzida. Porém, intervenções não farmacológicas relativamente novas e experimentais, que visam aspectos do desequilíbrio autonômico (estimulação do nervo vago cervical, denervação renal, estimulação medular, e estimulação do nervo sinusal carotídeo) estão sendo novos alvos no tratamento da IC. Embora os ensaios invasivos na modulação vagal não tenham sido conclusivos, a regulação do equilíbrio simpático-vagal na IC é viável e deve ser vantajosa. A estimulação elétrica transcutânea de baixa intensidade do ramo auricular do nervo vago foi tolerada e se mostrou conveniente para pacientes ambulatoriais. A neuromodulação autonômica pela estimulação elétrica transcutânea de baixa intensidade do ramo auricular do nervo de vago descortina uma nova esperança para o tratamento da insuficiência cardíaca.

HIPÓTESE: O estudo espera gerar a hipótese da segurança, factibilidade e encontrar benefício (ou não) na intervenção de estimulação do nervo vago em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e compensada.

Endereço: Rua Marquês de Paraná, 303 - 4º Andar (Prédio Anexo)

Bairro: Centro

CEP: 24.033-900

UF: RJ

Município: NITEROI

Telefone: (21)2629-9189

Fax: (21)2629-9189

E-mail: etica.ret@id.uff.br



Continuação do Parecer: 4.486.173

CRITÉRIO DE INCLUSÃO: Pacientes ambulatoriais com IC compensada classe NYHA I-II-III, recebendo terapia farmacológica ótima nos últimos 3 meses. • Idade acima de 18 anos. • FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO (FEVE) menor que 50% documentada por ecocardiografia.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO: • Pacientes com hospitalização por IC ou uso de terapia intravenosa por ICC nos últimos 30 dias. • Pacientes com severa insuficiência mitral severa ou estenose aórtica severa. • História de doença arterial coronária-DAC ou síndrome coronária aguda nos últimos 3 meses. • AVC ou ataque isquêmico transitório nos últimos 3 meses. • Cirurgia de revascularização miocárdica-CRVM nos últimos 3 meses. • Angioplastia coronária nos últimos 3 meses. • Cirurgia de troca valvar mitral ou aórtica nos últimos 3 meses. • Usuários ou agendados para ressincronização ou marcapasso. • Pacientes sobre terapia dialítica. • Em ritmo de fibrilação atrial. • Em presença de bloqueio Atrioventricular segundo, terceiro ou grau avançado.

DESENHO: Estudo clínico prospectivo, duplo cego, randomizado com metodologia sham, unicêntrico, onde serão avaliados pacientes com IC estáveis com fração de ejeção menor que 50% em unidade ambulatorial. O benefício clínico será demonstrado através de critérios funcionais e clínicos antes e após a intervenção da estimulação vagal transcutânea na IC. Pacientes com IC serão randomizados sendo 20 pacientes para ENV (n = 20) e 20 pacientes para controle simulado (n = 20). Alocados transcutâneamente com um transdutor na concha esquerda produzindo ENV (grupo 1) e no lóbulo esquerdo SHAM (grupo 2) ambos com a mesma frequência (2-15 HZ e ou 2-20 Hz) em um período de 30 minutos. O grupo simulado-SHAM receberá por 1 minuto as ondas e depois será desligado, porém permanecendo por mais 29 minutos com o dispositivo como no grupo 1. Escalas de qualidade de vida e estudo funcional (holter, prova de função pulmonar, eletrocardiograma, eco e teste de caminhada de 6 minutos) serão coletadas no início e fim do período de tratamento. # Haverá um subgrupo com pacientes diabéticos tipo I ou II com diagnóstico de neuropatia autonômica ou sensorial ou hemoglobina glicosilada > 8% nos últimos 3 meses.

Protocolo do estudo.

Após a assinatura do termo de consentimento, os pacientes serão submetidos ao protocolo conforme resumido. Serão inscritos 40 pacientes com IC classe II/III NYHA com FE menor que 50%, alocados em 2 braços, com 5 sessões semanais, por 30 a 31 dias.

Endereço: Rua Marquês de Paraná, 303 - 4º Andar (Prédio Anexo)

Bairro: Centro

CEP: 24.033-900

UF: RJ

Município: NITEROI

Telefone: (21)2629-9189

Fax: (21)2629-9189

E-mail: etica.ret@id.uff.br



Continuação do Parecer: 4.486.173

- Grupo 1 sofrerá intervenção ENV
- Grupo 2 sofrerá intervenção SHAMcontrole # O pesquisador não terá conhecimento das intervenções (# Grupo 1: Intervenção na concha auricular esquerda por 30 min 5 vezes por semana. # Grupo 2: Intervenção no lóbulo auricular esquerdo por 30 min 5 vezes por semana. (Sham liga 1 minuto, desliga e mantém por 29 minutos como se estivesse ligado). Resultados esperados: O presente estudo espera gerar a hipótese da segurança, factibilidade e encontrar benefício (ou não) da intervenção de ENV (Estimulação do nervo vago) em pacientes com IC estável demonstrando os benefícios através da melhoria dos sintomas e classe funcional.

CÁLCULO AMOSTRAL: Cálculo amostral Na análise descritiva, os dados serão apresentados como média $\pm$ DP ou medianas (percentis) para variáveis contínuas, e porcentagens para variáveis categóricas. Todas as variáveis contínuas foram testadas para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilks. As comparações nas características basais entre os grupos serão realizadas por meio do teste t de Student (ou Mann-Whitney) e teste do qui-quadrado (ou exato de Fisher) para variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Valores de $p < 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos e todos os testes serão bicaudais. Todas as análises estatísticas serão realizadas utilizando-se o software R Statistic 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Com base em estudos anteriores, o presente estudo foi elaborado para detectar uma melhora de 30% nos escores de qualidade de vida, no teste de caminhada de 6 min e na variabilidade de FC no grupo estimulação vagal versus grupo sham. Um tamanho amostral de 40 pacientes (20 em cada grupo) forneceria pelo menos 80% de poder do teste para detectar essa diferença, em um nível alfa de significância bicaudal de 0,05.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Principal: Avaliar a abordagem da estimulação do nervo vago-ENV, auricular e transcutânea na insuficiência cardíaca por meio de exames cardiológicos não invasivos (Ecocardiograma, holter ecg 24 h, teste de caminhada de 6 minutos e classe funcional-NYHA) e questionário de qualidade de vida.

Objetivo Secundário: - Mensurar benefício ou não no grupo com neuropatia diabética.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador apresenta como riscos e benefícios:

Riscos: Os riscos desse estudo aos pacientes são mínimos, sendo considerado como discreta dor/incômodo ou desconforto no local da orelha estimulada. Todas essas, se porventura

Endereço: Rua Marquês de Paraná, 303 - 4º Andar (Prédio Anexo)

Bairro: Centro

CEP: 24.033-900

UF: RJ

Município: NITEROI

Telefone: (21)2629-9189

Fax: (21)2629-9189

E-mail: etica.ret@id.uff.br



Continuação do Parecer: 4.486.173

aconteçam, os pacientes receberão os devidos tratamentos e cuidados sem nenhum ônus aos mesmos.

Benefícios: Se comprovada a hipótese, teremos a oportunidade de tornar o estudo uma prova de uma possível nova intervenção terapêutica na IC, visando minimizar os riscos da re-internação, garantido melhor oportunidade de tratamento da IC, mesmo nos pacientes com baixo poder aquisitivo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Após sanadas todas as inconsistências identificadas nos pareceres anteriores, este colegiado avalia como favorável o binômio risco-benefício.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se do cumprimento de pendências do parecer nº 4.450.282 de 9 de dezembro de 2020. Após a reavaliação dos documentos apresentados para o cumprimento de pendências ainda observamos necessidade de um ajuste que não compromete a aprovação do protocolo e que será especificado no final do parecer (SOBRE O ORÇAMENTO).

-- SOBRE OS RISCOS: O pesquisador assume apenas os riscos relacionados a estimulação da orelha. O pesquisador deve rever os riscos desse estudo, pois os riscos de todas as outras intervenções devem ser consideradas, assim como as respectivas medidas de minimizá-los. Dados que devem ser informados ao participante no TCLE, bem como a medida protetiva ao risco exposto.

RESPOSTA DO PESQUISADOR: "Revisamos os riscos e promovemos explicações no texto, de forma simples e de maior expressividade, principalmente orientando sobre os riscos dos exames e das medidas tomadas para evitar inesperadas surpresas ou acidentes" (...) Consta no TCLE: "Os riscos desse estudo aos participantes são mínimos e se relacionam na maioria das vezes à intervenção que faremos com a estimulação do nervo vago transcutânea na aurícula. Sendo considerado risco ou efeito adverso incomum uma discreta dor/incômodo ou desconforto no local da orelha estimulada. Todas essas, se porventura aconteçam, os pacientes receberão os devidos tratamentos e cuidados sem nenhum ônus aos mesmos. Os exames cardiológicos clássicos não costumam representar riscos para a saúde dos participantes. Sendo estes exames o Holter ecg 24 horas, que raramente pode apresentar reações cutâneas tipo alergia na pele, mas medidas para evitar são tomadas utilizando eletrodos específicos. O Ecocardiograma que por ficar deitado pode apresentar

Endereço: Rua Marquês de Paraná, 303 - 4º Andar (Prédio Anexo)

Bairro: Centro

CEP: 24.033-900

UF: RJ

Município: NITEROI

Telefone: (21)2629-9189

Fax: (21)2629-9189

E-mail: etica.ret@id.uff.br



Continuação do Parecer: 4.486.173

em raras ocasiões vertigem ou falta de ar, mas o posicionamento é feito em maca inclinada e com travesseiro. A Prova de função pulmonar que pode muito raramente apresentar fadiga ou palpitação-taquicardia, mas o examinador procura fazer de forma confortável e apropriada para a limitação de cada participante. O Teste de caminhada de 6 minutos que de forma incomum pode apresentar durante a caminhada torção, vertigem ou queda, mas os pacientes são acompanhados e orientados à respeitar seus limites”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

-- SOBRE AS INTERVENÇÕES: O pesquisador deve esclarecer se a alteração de frequência da aplicação da intervenção da estimulação vagal transcutânea (de 2 vezes por semana durante 3 meses, para 5 vezes por semana durante 1 mês) poderá gerar riscos adicionais aos participantes e quais serão estes riscos, caso houver. Observar que na página 3 do projeto cadastrado na Plataforma Brasil, no item Desenho, contém a descrição da intervenção sendo cinco vezes por semana por 30 -31 dias e a citação de que a intervenção acontecerá por 30 minutos 2 vezes por semana). O pesquisador deve atualizar o arquivo.

RESPOSTA DO PESQUISADOR: “Refizemos e justificamos o pedido das sessões serem contínuas e completadas em um mês, principalmente por ser estudo e protocolo inédito e termos nós mesmos desenhado o protocolo em 3 meses, mas revisando após a covid; percebemos que será mais factível e mais segura para os pacientes se a intervenção for realizada 5 vezes por semana por 4 semanas contínuas. Esclareço que dessa forma não perderemos em qualidade e reduziremos os riscos e melhoraremos a efetividade da intervenção”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

-- SOBRE A CARTA DE ANUÊNCIA: O pesquisador deve anexar uma carta adequada: contendo um título somente (não pode conter mais de um título), sendo que este título deve ser o mesmo do projeto cadastrado na Plataforma Brasil e demais documentos (“Neuromodulação vagal auricular transcutânea e sua segurança, factibilidade e avaliação funcional em pacientes com insuficiência cardíaca”).

RESPOSTA DO PESQUISADOR: “Explicitamos melhor a carta de anuência e corrigimos a existência de dois títulos”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Rua Marquês de Paraná, 303 - 4º Andar (Prédio Anexo)

Bairro: Centro

CEP: 24.033-900

UF: RJ

Município: NITEROI

Telefone: (21)2629-9189

Fax: (21)2629-9189

E-mail: etica.ret@id.uff.br



Continuação do Parecer: 4.486.173

-- SOBRE O TCLE:

- O pesquisador deve substituir o termo "paciente" por "participante de pesquisa" nas páginas 2/5 e 3/5 do TLCE.
- Para todos os exames citados ("o Holter ecg 24 horas, Ecocardiograma, Prova de função pulmonar e Teste de caminhada de 6 minutos") devem ser considerados os RISCOS, assim como as respectivas medidas de minimizá-los.
- Foi acrescentada a frase "esse grupo continuará recebendo o tratamento medicamentoso ótimo para Insuficiência cardíaca". O pesquisador deve esclarecer se estes medicamentos já pertencem a rotina terapêutica destes pacientes, ou estão relacionados à pesquisa.

RESPOSTA DO PESQUISADOR: "Ajustamos o TCLE em vários pontos e complementamos os riscos. Explicamos melhor o uso da medicação ambulatorial, otimizada para insuficiência cardíaca". (...) "Não haverá administração de nenhum medicamento ou intervenção durante a coleta de dados além dos atuais em uso domiciliar".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

-- SOBRE O CRONOGRAMA (diferentes versões): No cronograma anexado consta a coleta de dados, exames e uso do dispositivo em 03/12/2020. O pesquisador deve adequar o cronograma levando em consideração o tempo para cumprimento de pendências, já que este CEP não avalia projetos que já foram iniciados. (Resolução CNS nº 466 de 2012, item XI.2.a e Norma operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.4.9). O pesquisador deve uniformizar essa adequação nos arquivos submetidos e, portanto, atualizar o cronograma de atividades na Plataforma Brasil (página 6).

RESPOSTA DO PESQUISADOR: "Corrigimos o cronograma na plataforma Brasil na página 5".

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

-- SOBRE O ORÇAMENTO: O orçamento foi ajustado pelo pesquisador, incluindo possíveis imprevistos quanto à alimentação ou transporte e ressarcimento quando necessário. Mas esta consideração de ressarcimento de gastos inerentes à participação do participante no protocolo de pesquisa (transporte e/ou alimentação) apresentadas num documento avulso não foram inseridos na Plataforma Brasil. PORTANTO, O ORÇAMENTO NAS INFORMAÇÕES BÁSICAS DA PLATAFORMA BRASIL DEVE SER ATUALIZADO COMO APRESENTADO NO ARQUIVO "orcamento23_12_20".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após o cumprimento de todas as pendências apontadas no primeiro e segundo pareceres, o

Endereço: Rua Marquês de Paraná, 303 - 4º Andar (Prédio Anexo)

Bairro: Centro

CEP: 24.033-900

UF: RJ

Município: NITEROI

Telefone: (21)2629-9189

Fax: (21)2629-9189

E-mail: etica.ret@id.uff.br



Continuação do Parecer: 4.486.173

projeto foi considerado aprovado por este Colegiado.

Lembramos que o pesquisador deve ATUALIZAR O ORÇAMENTO NAS INFORMAÇÕES BÁSICAS DA PLATAFORMA BRASIL COMO APRESENTADO NO ARQUIVO "orcamento23_12_20".

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo APROVADO.

Observações:

- a cada 6 (seis) meses após a aprovação do projeto, deverão ser encaminhados relatórios parciais, através de Notificação na Plataforma Brasil, visando seu acompanhamento.
- o Relatório Final deve ser encaminhado após o encerramento do estudo, conforme instruções disponíveis na página do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1472848.pdf	23/12/2020 20:12:10		Aceito
Declaração de concordância	anuencia23_12_20.pdf	23/12/2020 20:11:01	SERGIO LIVIO MENEZES COUCEIRO	Aceito
Outros	listapendencias23_12_20.docx	22/12/2020 19:09:41	SERGIO LIVIO MENEZES COUCEIRO	Aceito
Outros	anexo2dados22_12_20.docx	22/12/2020 19:08:43	SERGIO LIVIO MENEZES COUCEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE22_12_20.docx	22/12/2020 19:07:51	SERGIO LIVIO MENEZES COUCEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AnteProjeto22_12_20.docx	22/12/2020 19:07:01	SERGIO LIVIO MENEZES COUCEIRO	Aceito
Orçamento	orcamento23_12_20.docx	22/12/2020 19:05:57	SERGIO LIVIO MENEZES COUCEIRO	Aceito
Cronograma	cronograma22_12_20.docx	22/12/2020 19:04:44	SERGIO LIVIO MENEZES COUCEIRO	Aceito
Folha de Rosto	frost.pdf	24/09/2020	SERGIO LIVIO	Aceito

Endereço: Rua Marquês de Paraná, 303 - 4º Andar (Prédio Anexo)

Bairro: Centro

CEP: 24.033-900

UF: RJ

Município: NITEROI

Telefone: (21)2629-9189

Fax: (21)2629-9189

E-mail: etica.ret@id.uff.br



FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL
FLUMINENSE - FMUFF



Continuação do Parecer: 4.486.173

Folha de Rosto	frosto.pdf	13:16:05	MENEZES COUCEIRO	Aceito
----------------	------------	----------	---------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

NITEROI, 29 de Dezembro de 2020

Assinado por:
PATRICIA DE FÁTIMA LOPES DE ANDRADE
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Marquês de Paraná, 303 - 4º Andar (Prédio Anexo)

Bairro: Centro

CEP: 24.033-900

UF: RJ

Município: NITEROI

Telefone: (21)2629-9189

Fax: (21)2629-9189

E-mail: etica.ret@id.uff.br