



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham controlado

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41762820.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.565.400

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO 1. Vasculites sistêmicas primárias. As vasculites são grupo de doenças raras e heterogêneas que apresentam como característica principal a inflamação dos vasos sanguíneos (arteriais e/ou venosos). Podem ser subdivididas em: a) Primárias ou idiopáticas: quando a causa não é identificada; b) Secundárias: quando a vasculite surge, por exemplo, na presença de doenças infecciosas, neoplásicas, ou uso de medicamentos, etc; c) Pseudovasculites: situações clínicas que podem simular quadros de vasculites, como por exemplo, síndrome de hiperviscosidade, êmbolo de colesterol, aterosclerose, etc [1-6]. As vasculites sistêmicas primárias (VSP) podem ser classificadas de acordo com a manifestação clínica, ou seja, limitada ou sistêmica. No primeiro caso, a doença afeta um único órgão. No segundo caso, há envolvimento simultâneo de diversos órgãos ou sistemas [7, 8]. Além disso, as VSP são classificadas de acordo com o calibre dos vasos predominantemente acometidos (Tabela 1). As VSP de pequeno calibre podem também ser subdivididas em função da presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Fazem parte deste grupo a granulomatose com poliangiíte (GPA), a poliangiíte microscópica e a granulomatose eosinofílica com poliangiíte [7, 9]. Devido a enorme heterogeneidade das VSP, passaremos a detalhar aquelas que serão abordadas especificamente no presente projeto, ou seja, a arterite de Takayasu (AT) e a GPA.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

Serão temas do presente estudo pela maior frequência e casuística no nosso centro hospitalar terciário. Além disto, representam dois grupos distintos (por ex.: quanto ao calibre dos vasos predominantemente acometidos) entre as VSP. Tabela 1. Vasculites sistêmicas primárias: classificação de acordo com o calibre dos vasos sanguíneos acometidos

Calibre dos vasos Tipo de vasculites
sistêmicas Grande • Arterite de Takayasu • Arterite de células gigantes Médio • Poliarterite nodosa • Doença de Kawasaki Pequeno •

Granulomatose com poliangiíte (Granulomatose de Wegener) • Poliangiíte microscópica • Granulomatose eosinofílica com poliangiíte (Síndrome de Churg-Strauss) • Vasculite por IgA (Púrpura de Henoch-Schönlein) • Doença por ant membrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture) • Vasculite crioglobulinêmica • Síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica (Síndrome de McDuffie) Classificação conforme a conferência de Chapel Hill [10]. 1.1. Arterite de Takayasu A AT é uma VSP que acomete primariamente vasos de grande calibre, tais como a aorta e seus ramos principais [11, 12]. Ocorre principalmente em indivíduos com a idade inferior aos 40 anos e do sexo feminino (8 mulheres : 1 homem) [13]. A classificação da AT é baseada nos critérios do American College of Rheumatology (ACR) [1] (Tabela 2). Pode ser classificada também de

acordo com a localização das lesões vasculares (por ex.: estenoses, ectasias e/ou oclusões vasculares), conforme os critérios de Hata et al. [14]. Tabela 2. Critérios classificatórios da arterite de Takayasu

Definição Idade de início < 40 anos Início dos sinais ou sintomas sugestivos de AT em idade < 40 anos. Claudicação de extremidades Surgimento ou exacerbação de fadiga e desconforto em musculatura de uma ou mais extremidades ao movimento, principalmente nos membros superiores Diminuição do pulso da artéria braquial Diminuição do pulso de uma ou mais artérias braquiais Diferença de pressão arterial > 10 mmHg Diferença de pressão arterial sistólica superior a 10 mmHg nos membros superiores Sopro em subclávia ou aorta abdominal Sopro observado á ausculta de uma ou de ambas as artérias subclávias ou na aorta abdominal Alterações

arteriográficas Estreitamento ou obstrução da aorta, de seus ramos primários, ou de grandes artérias proximais dos membros superiores, excluindo se aterosclerose, displasia fibromuscular e causas semelhantes. As alterações são geralmente focais ou segmentais Para a classificação da AT: 4 dos 6 itens mencionados AT: arterite de

Takayasu. American College of Rheumatology (ACR) 1990 [1]. A AT apresenta-se, didaticamente, em três fases distintas. Na fase inicial, os pacientes podem cursar com sintomas constitucionais e fadiga. Na segunda fase, é caracterizada por

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

inflamações e lesões vasculares (por ex.: na aorta e seus ramos). Na última fase (tardia) é caracterizada por isquemia e claudicação vascular, que são sintomas comuns em pacientes com AT [13]. Além do acometimento estrutural dos vasos sanguíneos, os pacientes com AT apresentam aumento da prevalência de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco como, por exemplo, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica [15, 16]. De fato, 60% - 70% dos pacientes com AT apresentam pelo menos um dos parâmetros lipídicos (colesterol total, LDL-colesterol ou triglicerídeos) acima do nível superior da normalidade ou, ainda, no caso de HDL-colesterol, abaixo do nível inferior da normalidade [15, 17]. Adicionalmente, Yilmaz et al. [18] demonstraram que os pacientes com AT apresentam redução da qualidade de vida, avaliada a partir do questionário The 36-item short-form (SF-36) em todos os seus oito domínios, e da capacidade de realização das atividades da vida diária avaliada no Health Assessment Questionnaire (HAQ). Além disso, 54% dos pacientes apresentam ansiedade que também compromete a qualidade de vida [18]. Dois estudos recentes do nosso grupo corroboram com esses dados. Oliveira et al. [19] demonstraram que os pacientes com AT apresentam maiores valores no HAQ, ou seja, pior capacidade de realização de atividade da vida diária; piores valores no SF-36 em três dos oito domínios (capacidade funcional, aspecto físico e saúde geral); redução no teste de pressão palmar e nos testes de levantar e caminhar e sentar e levantar; redução da capacidade aeróbia. No segundo estudo, Santos et al. [20] demonstraram que pacientes com AT apresentam comprometimento da capacidade funcional, nível de atividade física, capacidade aeróbia, força e função muscular; portanto, demonstrando comprometimento da qualidade de vida de forma sistêmica. Por fim, poucos estudos tem avaliado a fadiga especificamente na AT [21, 22]. Estes estudos tem mostrado que a fadiga é uma das principais queixas, corroborando também com a piora da qualidade de vida dos pacientes com AT.

1.2. Granulomatose com poliangiíte A GPA é uma VSP associada ANCA, que pode se apresentar de forma limitada ou generalizada. A GPA se caracteriza por lesão vascular com característica granulomatosa e necrosante, acometendo as vias aéreas

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

(superiores e inferiores), assim como os rins [3, 23, 24]. A doença acomete homens e mulheres em proporção semelhante, com predominância na entre a quarta e quinta década de vida [23, 25]. A classificação da GPA é baseada nos achados clínicos, radiológicos e a presença de ANCA, segundo os critérios classificatórios propostos pela European League Against Rheumatism (EULAR) / ACR 2017 [26] (Tabela 3). Tabela 3. Critérios classificatórios provisórios de granulomatose com poliangiíte, conforme o EULAR/ACR 2017

Descrição	Pontuação
Corrimento nasal sangrento, úlceras, crostas ou congestão nasossinusal	3
Pólipos nasais	4
Perda ou redução auditiva	1
Envolvimento cartilaginoso	2
Olhos vermelhos ou doloridos	1
cANCA ou PR3-ANCA	5
Contagem de eosinófilos $1 \times 10^9/L$	3
Nódulo, massa ou cavitação na imagem do tórax	2
Granuloma na biópsia	3

Pontuação total de 5: pode ser classificado como GPA

ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism, GPA: granulomatose com poliangiíte, cANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, PR3: proteinase 3.

Os pacientes com GPA podem cursar com a tríade clássica de sinusite de repetição, nódulos pulmonares e glomerulonefrite. Geralmente são acompanhados de uma VSP de pequenos vasos, que pode envolver qualquer órgão ou tecido. Os pacientes podem também apresentar otite média de repetição e lesões orais com características necrosantes [23]. Lesões e comprometimentos oculares podem se apresentar em torno de 50% dos pacientes com GPA, como, por exemplo, conjuntivites, episclerite, esclerite, neurite óptica, uveíte, oclusão da artéria central da retina, causando em muitos casos diminuição ou perda da visual [27, 28]. O envolvimento pulmonar se caracteriza especificamente pela presença de nódulos, cavidades ou infiltrados intersticiais, os quais podem se manifestar com quadro de tosse, dispneia, escarros hemoptoicos ou mesmo hemoptise franca. A hemorragia alveolar é uma complicação grave da doença que pode surgir como manifestação inicial ou ocorrer na evolução do quadro [25]. O envolvimento renal se caracteriza pela hematúria microscópica e insuficiência renal rapidamente progressiva [29, 30]. Aasarød et al. [29], durante o estudo com pacientes com GPA e comprometimento renal, observaram que 20% dos pacientes progrediram

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

para hemodiálise apenas dois meses após o início do estudo. A exemplo da AT, os pacientes com GPA apresentam maior prevalência de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, como, por exemplo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, além da progressão mais acelerada do processo de aterosclerose [31-33]. Além disto, McClean et al. [34] demonstraram que pacientes com VSP associadas a ANCA, incluindo GPA, apresentam menor resistência muscular, maior fadiga, maior percepção subjetiva ao esforço, maior ansiedade, mais depressão e distúrbios de sono, assim como redução da qualidade de vida e capacidade funcional em todos os domínios do questionário SF-36 [35-37]. A redução da qualidade de vida e o longo período de tratamento podem também levar ao desemprego ou afastamento do trabalho. De fato, Reinhold-Keller et al. [38] compararam a qualidade de vida de pacientes com GPA empregados e desempregados, e observaram que o desemprego pode agravar ainda mais a qualidade de vida, possivelmente criando um ciclo vicioso entre redução da qualidade de vida relativa a doença e o desemprego. Outro fator que corrobora com o comprometimento da qualidade de vida é a fadiga. Herlyn et al. [39] demonstraram em uma casuística de 264 pacientes (sendo 63% de GPA) que 75% dos pacientes relatavam a presença de fadiga. Por outro lado, diversos estudos tem destacado o aumento da fadiga como um dos principais sintomas relatados por pacientes com GPA [41, 42]. A fadiga nestes pacientes pode ser de causas multifatoriais; portanto, as variáveis como a qualidade de vida e capacidade funcional devem ser avaliadas conjuntamente, possibilitando uma visão ampla da saúde dos pacientes com GPA [40]. 2. Fadiga Fadiga é definida como a dificuldade de iniciar ou sustentar atividades voluntariamente. Pode se apresentar como cansaço físico e/ou mental persistente, redução de energia/motivação para realização de atividades da vida diária ou tarefas, levando a um aumento desproporcional da percepção subjetiva de esforço. A fadiga pode ser atribuída a componentes centrais e periféricos (neuromusculares), variando em proporção destes componentes [41, 42]. A fadiga periférica pode ser definida como a impossibilidade de geração/manutenção de força/contração muscular, levando a redução da força ou desempenho, podendo levar a

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

extenuação total. No entanto, este processo é multifatorial, em se pode destacar a resposta assíncrona das unidades motoras, piora no recrutamento das fibras musculares, aumento da acidose periférica, redução da excitabilidade do sarcolema e depleção de substratos energéticos [42-44]. Possíveis mecanismos centrais são também responsáveis pela ocorrência da fadiga, entre eles: a depleção da colina, consequentemente reduzindo a expressão de acetilcolina; desequilíbrio na expressão de outros hormônios; acúmulos de metabólicos e hipertermia; redução da excitabilidade cortical; entre outros mecanismos [43, 45-47]. Segundo Noakes et al. [48], os mecanismos periféricos e centrais da fadiga ocorrem de maneira conjunta, em feedback, tendo esse processo como objetivo à manutenção da homeostase, principalmente em atividades que possam levar a falência parcial ou total, sendo conhecido como “modelo do governador central”. Este mecanismo possivelmente explica a fadiga crônica relacionada à comorbidades como uma resposta adaptativa, como prevenção de possíveis danos. Podemos dividir a fadiga, a qual apresenta componentes periféricos e centrais, em dois grupos distintos: a) Fadiga aguda, que é mais relacionada à atividade física ou esforço produzido pela contração muscular; b) Fadiga crônica, que é persistente por mais de seis meses. É comum em diversas comorbidades como, por exemplo, câncer, diversas doenças autoimunes sistêmicas (por ex.: artrite reumatoide), incluindo as próprias VSP [46, 49-52]. Podemos destacar que a fadiga crônica está presente em 20% dos indivíduos saudáveis. É mais comum em sexo feminino, sedentários, de menor poder econômico e com maior idade [53, 54]. Existem diversos questionários para avaliar a presença e a intensidade da fadiga. No geral, são de fácil aplicação e/ou autoaplicáveis, onde o paciente relata através de questões subjetivas suas respostas com relação situações que possam apresentar fadiga ou vinculadas a atividades da vida diária [55-59]. Por exemplo, a escala de gravidade de fadiga classifica a presença de fadiga em indivíduos que apresentem 28 pontos dos 63 possíveis do seu questionário. Além disso, quanto maior a pontuação mais severa a fadiga [58].

2.1. Fadiga em doenças autoimunes sistêmicas

Nas doenças autoimunes sistêmicas, além do quadro clínico específicos de cada

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

entidade, há sintomas que apresentam relação com a cronicidade das doenças e respostas adaptativas negativas (por ex.: plasticidades mal adaptativas) do sistema nervoso central, criando novos padrões [60, 61]. Entre estes padrões, podemos citar a dor crônica, distúrbios do sono e fadiga, os quais estão inter-relacionados [62]. A fadiga e seus mecanismos são pouco explicados nas doenças autoimunes sistêmicas. No entanto, como causa, é possível atribuir duas hipóteses: a) Mecanismo de hipersensibilização central, através da plasticidade mal adaptativa, devido a exposição crônica a doença e seu tratamento; b) Modulação mal adaptativa do drive central, ou seja, uma prevenção realizada em feedback entre o sistema nervoso central e a periferia, metabolismo, e sistema imune, afim de preservar maiores danos ao organismo já debilitado. O principal responsável por esta proteção seria a percepção subjetiva de esforço (governador central), criando assim um mecanismo de defesa [48, 63]. Ambos os mecanismos tem relação com o sistema nervoso central, mesmo sem desprezar as contribuições metabólicas a cerca da fadiga. No entanto, destaca-se a importante contribuição neural central na fadiga. Coincidentemente a fadiga é vista nas diversas doenças autoimunes sistêmicas, levando-nos a pressupor mecanismos semelhantes em doenças como a lúpus eritematoso sistêmico [46], artrite reumatoide [64], fibromialgia [65] e nas próprias VSP [34, 52]. Somando-se a isso, os pacientes com doenças autoimunes sistêmicas apresentam em geral uma redução do nível e da intensidade da atividade física e, conseqüentemente, apresentando redução da capacidade aeróbia, da força e função muscular [66]. Com relação à fadiga, Katz [51] demonstrou em pacientes com artrite reumatoide que há um círculo vicioso entre diversos sintomas, como dor, distúrbios do sono, fraqueza, inatividade física, processo inflamatório e a depressão. Em uma casuística de 350 pacientes com espondilite anquilosante, Jones et al. [67] demonstraram que 65% dos pacientes acreditavam que a fadiga era o principal sintoma que os acometia. Além disso, era o ainda mais relevante naqueles com maior atividade de doença. Nas VSP, a fadiga vem sendo apontada como um dos principais sintomas, tendo sua prevalência descrita em

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

torno de 75% dos pacientes [39, 40, 52, 68]. Ilhan et al. [69] demonstraram, por exemplo, que a fadiga estava presente em 64% dos pacientes com a doença de Behçet. A fadiga afeta grande parte dos pacientes com VSP, podendo implicar em redução da qualidade de vida e na capacidade de realização de atividades da vida diária podendo em ultima instância levar a maiores níveis de inatividade física comprometendo a saúde dessa população [49].

2.2. Tratamento não farmacológico para a fadiga

Entre as diversas modalidades de tratamento não farmacológico para a fadiga, tem sido descrito exercícios físicos (aeróbico e/ou de força) [70, 71], assim como a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) [72, 73]. O treinamento aeróbico (TA) consiste no planejamento de exercícios aeróbicos, ou seja, exercícios de ação muscular cíclica, preferencialmente utilizando grandes grupos musculares, como, por exemplo, corrida, ciclismo e patinação. Estes exercícios provocam um stress fisiológico, levando a adaptações como: aumento da biogênese mitocondrial; maior densidade capilar; aumento da capacidade de captação transporte e utilização de oxigênio pelo nosso organismo entre outros efeitos [74].

De fato, Abd El-Kader et al. [75] observaram que indivíduos obesos com diabetes mellitus tipo 2, submetidos a 12 semanas de TA, apresentaram uma redução na fadiga, assim como da expressão de citocinas pró-inflamatórias (por ex.: IL-6, IL-8 e TNF). Puetz et al. [76] demonstraram que jovens adultos, sem diagnósticos de comorbidades, mas relatando fadiga persistente, quando submetidos a um TA de seis semanas, apresentaram uma redução da fadiga. Da mesma forma, Yang et al. [77] demonstraram que o TA de baixa a moderada intensidade foi efetivo na redução da fadiga em pacientes com câncer de mama. Na artrite reumatoide onde os pacientes apresentam alta prevalência de fadiga, o TA tem demonstrado semelhantes achados na redução da fadiga [78]. Entretanto, como sintetizado na meta-análise de Rongen-van Dartel et al. [61], mesmo com reduções significativas estatisticamente, apresentam pequenos tamanhos de efeitos, podendo este pequeno efeito ser atribuído seleção de pacientes, onde os mesmos apresentam fadiga em níveis reduzidos e/ou diferentes protocolos, dificultando análises mais abrangentes. Já na fibromialgia, Bircan et al.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

[79] demonstraram que o TA e o treinamento de força foram efetivos, e obtiveram respostas semelhantes na redução da fadiga após oito semanas de treinamento. Além disso, os pacientes apresentaram melhora da dor, do sono, e da capacidade de caminhada. Corroborando com estes resultados em fibromialgia, Häuser et al. [80], em uma meta-análise, demonstraram que TA reduz a depressão, dor, e melhora a qualidade de vida e como esperado a amplia a aptidão física. Existem poucos estudos que avaliaram os efeitos do TA na AT e na GPA [19, 81]. Em AT, o nosso grupo [19] realizou um estudo pioneiro que demonstrou que pacientes com AT apresentam redução da capacidade aeróbia (CA), da qualidade de vida e da capacidade funcional, além de apresentar segurança. Entretanto, este estudo apresentou casuística reduzida e não utilizou ferramentas para avaliar a fadiga, dor, distúrbio do sono entre outros limitantes da qualidade de vida da AT. Já na GPA não foram encontrados estudos avaliando os efeitos ou a segurança do exercício físico. Portanto, até o presente momento não existem na literatura estudos que avaliaram a resposta do TA na fadiga, tanto na AT como na GPA. Outra possível ferramenta não farmacológica para o tratamento da fadiga é o tDCS, consiste em uma técnica de estimulação cerebral não-invasiva com aplicação de corrente elétrica contínua de baixa intensidade (1 - 2 mA) sobre o escalpo intacto e na área de interesse cerebral, permitindo a modulação da excitabilidade cortical e indução de neuroplasticidade, assim interferindo sobre o desempenho de diferentes funções do sistema nervoso central [82]. O objetivo principal do tDCS é modificar a atividade elétrica cerebral através de mecanismos de retroalimentação, como o aumento ou diminuição da excitabilidade cortical, sendo capaz de levar a reprogramação de padrões anormais de funcionamento, melhorando a neuroplasticidade através da ativação de novas redes neurais [82, 83]. A neuromodulação cerebral não-invasiva tem sido aplicada classicamente para o tratamento de depressão e de alucinações auditivas em esquizofrenia, assim como para a doença de Parkinson, enxaqueca, espasticidade muscular em esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, entre outras [84-89]. O uso, em particular de tDCS, permite também promover uma modulação da dor,

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

diminuição da fadiga, melhora do desempenho cognitivo e da função muscular [87, 90-96]. No estudo Forogh et al. [73] realizado com pacientes com doença Parkinson, onde foram realizadas sessões de 20 minutos de tDCS por três meses, foi demonstrado redução da fadiga. Diversos estudos tem demonstrado o benefício do tDCS na redução da fadiga em pacientes com fibromialgia [97, 98], promovendo também a melhora da funcionalidade, da qualidade de vida, mas também da dor [97-100]. Por exemplo, To et al. [101] demonstraram redução da fadiga em pacientes com fibromialgia com apenas cinco sessões de tDCS. De maneira similar, em osteoartrite os estudos tem evidenciado respostas promissoras com o uso do tDCS, com redução da dor, melhora da funcionalidade e qualidade de vida, além disso, sendo seguro e principalmente sem apresentar efeitos adversos [91, 102, 103]. Adicionalmente, quando o tDCS foi aplicado conjuntamente com o exercício físico demonstrou melhoras adicionais tanto na dor como na funcionalidade [91]. A literatura mesmo recente, tem demonstrado que a associação do tDCS aos exercícios físicos parece produzir uma maior conectividade funcional a qual parece ser mediada através das áreas motora primária, pré-motora, e sensoriomotora, portanto, a terapia combinada (exercício físico e tDCS) pode exercer efeitos aditivos os quais refletem diretamente sobre a função e força muscular [87, 90-92, 94]. Entretanto, devido ao protocolo inovador, há diversas lacunas na literatura recente, onde são mais contempladas doenças como, por exemplo, a fibromialgia, e doenças neurológicas. Além disso, a interação entre as duas ferramentas (TA e tDCS) é recente, gerando diversas dúvidas a respeito da aplicação, efetividade e segurança. Portanto, a utilização conjunta das duas ferramentas TA e tDCS podem representar uma nova proposta terapêutica para o tratamento de sintomas crônicos das VSP, possibilitando adicionar ferramentas para o tratamento da fadiga e principalmente melhorando a qualidade de vida.

3. Estimulação transcraniana por corrente contínua em doenças autoimunes sistêmicas

A efetividade de tDCS tem sido vista em diversas doenças, porém pouco estudada em doenças autoimunes sistêmicas. Neste contexto, o nosso grupo tem sido pioneiro na aplicação de tDCS em pacientes com miopatias

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

autoimunes sistêmicas [104]. Na esclerose múltipla o tDCS tem demonstrado respostas positivas com redução da dor e na fadiga [72, 105]. Mori et al. [106] demonstraram que um protocolo com tDCS foi eficiente para redução da dor e melhora da qualidade de vida desta população. No estudo realizado pelo nosso grupo [104] com pacientes com dermatomiosite, o tDCS apresentou respostas positivas no aumento da força, onde a redução da força é um dos principais sintomas, devido principalmente a inflamação muscular crônica. Além disso, o tDCS foi seguro, e não promoveu recidiva da atividade da doença. Entretanto, até o presente momento, não há estudos avaliando a segurança e a efetividade de tDCS em pacientes com VSP, incluindo do ponto de vista de redução da fadiga que, por sua vez, está relacionado com a dor, qualidade do sono, qualidade de vida, com a PSE, capacidade aeróbia e a capacidade funcional.

HIPÓTESE A aplicação de tDCS melhorará a fadiga, a dor, a qualidade de vida dos pacientes com vasculites sistêmicas primárias, e com segurança.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo que será realizado em duas fases distintas:

Estudo transversal (Fase 1)

No estudo transversal será selecionada uma amostra por conveniência, composta por pacientes com AT e GPA, e CTR saudáveis pareados por índice de massa corporal, sexo e idade. Serão avaliados com relação ao principal desfecho, a fadiga, além da qualidade de vida, capacidade funcional, dor, qualidade do sono, capacidade aeróbia, lactato sérico, comorbidades e status da doença.

Estudo longitudinal (Fase 2)

No estudo longitudinal, será realizado um estudo clínico randomizado, duplo-cego e sham controlado. Os pacientes selecionados receberão sessões de tDCS, com duração de quatro semanas de intervenção. Além disto, os pacientes serão acompanhados por mais quatro meses do término da última sessão de tDCS. Serão avaliados regularmente os efeitos da intervenção com tDCS na fadiga, dor, qualidade do sono, qualidade de vida, capacidade aeróbia e funcional destes pacientes. Adicionalmente, será avaliada a segurança de tDCS no que se refere a (re)ativação da doença e

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 4.565.400

sintomas adversos.

Em todas as fases (transversal e longitudinal) do estudo os pacientes serão avaliados separadamente por doença, ou seja, em dois grupos distintos

(AT e GPA) (Figura 1).

O estudo atenderá a todos os critérios éticos para a realização de estudos em humanos, e os participantes do estudo assinaram o termo de

consentimento livre e esclarecido [107].

Pacientes: Serão recrutados os pacientes adultos com AT e GPA provenientes da Unidade de Vasculites do Serviço de Reumatologia (Hospital das

Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP). Atualmente, há aproximadamente 80 pacientes com AT e 40

pacientes com GPA em seguimento ambulatorial regular. Entretanto, levando em conta a prevalência de fadiga, e após o cálculo amostral realizado

com o software G*Power [108], selecionaremos 62 pacientes com AT e 32 com GPA, número amostral acrescido em 10% para minimizar possíveis

perdas e abandonos.

Os pacientes elegíveis serão entrevistados, e os prontuários revistos sistematicamente.

Grupo controle: Serão convidados voluntários (acompanhantes dos pacientes ou funcionários do HCFMUSP) sem VSP (incluindo AT e GPA), que

serão pareados por idade, sexo, índice de massa corporal com os pacientes. Além disto, indivíduos que tenham a capacidade de assinar e entender

o termo de consentimento livre e esclarecido.

Serão feitas avaliação geral, coleta de dados demográficos, clínicos, comorbidades, antropométricas, avaliação cardiovascular, avaliação da

capacidade funcional e força, exames laboratoriais.

O tDCS ocorrerá durante as quatro semanas (11 sessões) do grupo TA-tDCS. Entretanto, na semana inicial ocorrerá em três dias não consecutivos;

a partir da 2ª semana, ocorrerá somente nos dois dias de treinamento não consecutivos. O procedimento será aplicado no período da manhã no

IOT, HCFMUSP - SP. Os pacientes na véspera e durante toda a intervenção serão orientados a não ingerirem bebidas contendo cafeína e

manterem uma noite de sono regular.

A técnica será aplicada pelo reumatologista.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

Sessão de treinamento aeróbio: A sessão será composta de exercício em esteira realizada concomitantemente com tDCS ou Sham, conforme a randomização, a intensidade será determinada pelos resultados do teste cardiopulmonar e corresponderá ao intervalo de frequência cardíaca entre

o limiar aeróbio (La) e o ponto de compensação respiratório (PCRe).

O controle de intensidade será realizado pela frequência cardíaca com auxílio de frequencímetro da marca Polar® e pela escala BORG de

percepção subjetiva de esforço, que deve atender a intensidade 12-13 [127]. A intensidade do treinamento será progredida sempre buscando

atender estes dois critérios. A duração da sessão de exercício aeróbio será de 40 minutos, sendo composta de 5 minutos de aquecimento, 30

minutos de exercício entre os limiares (La e PCRe) e finalmente 5 minutos de desaquecimento.

Serão avaliados também a aderência.

Critério de Inclusão:

Dos pacientes elegíveis, serão coletados os dados demográficos, clinico-laboratoriais, comorbidades, tratamento, status atual da doença e dados

referentes a alterações vasculares (angioressonância e/ou angiotomografia computadorizada - realizadas de rotina ambulatorial). Serão incluídos no

estudo os pacientes:

- AT: segundo os critérios classificatórios do ACR [1]
- GPA: segundo os critérios classificatórios de ACR/EULAR 2017 [26]
- Com score 28 dos 63 pontos possíveis na escala de gravidade de fadiga [58, 59]
- Tenham a capacidade de assinar e entender o termo de consentimento livre e esclarecido
- Maiores de 18 anos
- Ambos os sexos

Critério de Exclusão:

- (para)neoplasia
- presença ou história de estenose aórtica crítica/sintomática, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou alterações eletrocardiográficas do segmento ST, coronariopatias
- usuários de marca-passo cardíaco
- usuários de clips ou próteses metálicas cranianas
- com comprometimento à deambulação (afecção articulares em membros), que impossibilitem a

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

execução do protocolo

- pacientes gestantes ou lactantes
- antecedente pessoal de crise convulsiva ou epilepsia
- usuário de medicamentos de ação central ou que diminuam limiar convulsivo
- lesão cutânea (couro cabeludo, na área de aplicação dos eletrodos)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Fase 1 (Transversal): Avaliar a presença e o grau de fadiga de pacientes com AT e GPA, comparando com a de controles saudáveis (CTR). Fase 2

(Longitudinal): Avaliar o efeito do tDCS na fadiga de pacientes com VSP (AT e GPA).

Objetivo Secundário:

Fase 1 (Transversal): Avaliar e comparar transversalmente pacientes com AT e GPA a controles saudáveis com relação a: qualidade de vida, dor,

qualidade do sono, capacidade aeróbia e suas variáveis cardiopulmonares, capacidade funcional, composição corporal, nível de lactato sérico,

status da doença (AT e GPA) e comorbidades. Fase 2 (Longitudinal): Avaliar a segurança e aderência dos protocolos do estudo nas VSP (AT e

GPA); Comparar os efeitos dos protocolos entre a AT e a GPA, quanto à fadiga, qualidade de vida e capacidade funcional; Avaliar o efeito do TASHam e TA-tDCS na AT e na GPA: na percepção subjetiva de esforço da sessão (PSE-S), na percepção subjetiva de recuperação (PSR), na

capacidade aeróbia e suas variáveis cardiopulmonares, no nível de lactato sérico, na capacidade funcional, na qualidade de vida, status da doença e

comorbidades; Correlacionar/associar a fadiga com as seguintes variáveis: qualidade de vida, dor, qualidade do sono, PSE-S, PSR, lactato sérico,

capacidade funcional, nível de atividade física, capacidade aeróbia, capacidade de realização de atividades da vida diária (HAQ).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Durante todo o período de estudo serão observados eventuais riscos e a segurança da aplicação da tDCS em cada sessão. Os indicadores de

segurança relacionados às VSP serão estabelecidos a partir dos questionários de avaliação de atividade de doença Takayasu Clinical Activity Score

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 4.565.400

(ITAS 2010) [35, 36], NIH [37] e Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) [38, 39].

Serão considerados como possíveis efeitos adversos de tDCS, sintomas como: ardor, formigamento, prurido, queimação (cabeça), cefaleia, náuseas, labilidade emocional, dificuldade em se concentrar e nervosismo. Essas informações serão anotadas na ficha de aderência, em cada sessão.

Além disso, consideraremos a reativação ou piora da doença durante o protocolo e no seguimento de dois e quatro meses, consideraremos como

ativos os pacientes que preencherem os escores dos questionários [55, 56]; Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010) [109, 110], NIH [13] para

AT, e BVAS para GPA.

Benefícios:

Será concluída após a avaliação em conjunto (grupo intervenção versus sham). De um modo geral:

a) Esperamos demonstrar a eficiência e a segurança do uso do tDCS em pacientes com VSP que apresentam fadiga, possivelmente contribuindo

com a sua redução e proporcionando a melhora da qualidade de vida.

b) O estudo deve ampliar o entendimento da importância da plasticidade cortical em sintomas clássicos das VSP, proporcionando uma nova

ferramenta terapêutica para aplicação na prática clínica, ou seja, o tDCS.

c) Fornecer novas evidências a respeito da interação entre os desfechos de doenças autoimunes e o sistema nervoso central (plasticidade mal

adaptativa e drive central) nas VSP, com ênfase na fadiga.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de estudo clínico, randomizado e duplo cego em duas fases transversal e longitudinal, com desenho adequado à possibilidade de alcançar os objetivos propostos. Aparentemente tem riscos moderados e um número de participantes adequado. Será unicêntrico, realizado no IOT do HC, no Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados todos os termos de apresentação obrigatória que considere adequados. Tem a anuência do IOT, já que os autores são do departamento de clínica médica que funciona no ICHC.

Recomendações:

Não há

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 4.565.400

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1680286.pdf	23/12/2020 10:08:07		Aceito
Outros	Departamento.pdf	23/12/2020 10:07:35	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	23/12/2020 10:05:27	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Controles.docx	13/12/2020 22:12:45	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pacientes.docx	13/12/2020 22:12:37	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	13/12/2020 22:12:28	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao.pdf	13/12/2020 13:47:14	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Parecer_Uso_de_dados_digitais.pdf	12/12/2020 21:50:04	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio.pdf	12/12/2020 21:23:15	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 4.565.400

Outros	Anuencia.pdf	12/12/2020 21:22:43	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Questionarios.docx	12/12/2020 21:13:23	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	12/12/2020 21:08:40	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 01 de Março de 2021

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br