



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de nova aplicabilidade do uso combinado de pramipexol e estimulação magnética transcraniana no comportamento motor aberrante de pessoas idosas com demência moderada a avançada.

Pesquisador: FILIPE JONAS FEDERICO DA CRUZ

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 60752522.9.0000.5546

Instituição Proponente: Universidade Federal de Sergipe

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.798.265

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_1960820.pdf) e do "Projeto Detalhado / Brochura Investigador" (Brochura_correcao_10.docx), postados em 06/12/2022.

Introdução:

As demências ou transtornos cognitivos maiores são doenças neurológicas prevalentes em idosos. Elas estão associadas à redução da capacidade cognitiva do indivíduo em relação ao seu nível basal, assim como podem causar uma redução da sua funcionalidade^{1,2}. Com o avanço da doença, o paciente torna-se mais dependente para suas atividades do dia-a-dia e podem surgir sintomas neuropsiquiátricos como apatia, depressão, agitação e comportamento motor aberrante³. O comportamento motor aberrante é uma alteração comportamental dentro deste espectro de sintomas. O tratamento padrão-ouro para os sintomas neuropsiquiátricos da demência ainda é o manejo não farmacológico, como revisão de sinais e sintomas físicos, atender unmet needs (fome, sede, dor), usar abordagem psicossocial centrada na pessoa (considerar valores e preferências da biografia do paciente), capacitação de cuidadores, controle de estímulos

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br

com a terapia ocupacional, adequação ambiental sendo por vezes indicado o acompanhamento em serviços -dia^{4,5}. Quando o comportamento oferece risco ao paciente ou cuidadores, antipsicóticos são usados na prática clínica na tentativa de controlar este sintoma devido à falta de terapias alternativas mais eficazes, apesar das evidências serem pouco consistentes para esta conduta⁵. A baixa eficácia no tratamento clínico parece estar relacionada ao conhecimento ainda incipiente sobre as bases

neurobiológicas deste comportamento, porém, estudos vem se acumulando nos últimos anos e tendem a localizar este sintoma nos distúrbios do córtex pré-frontal⁶. O uso de técnicas não invasivas de neuroestimulação como a estimulação magnética transcraniana (EMT) tem sido ferramentas em ensaios clínicos de tratamento e no estudo fisiopatológico de doenças neurodegenerativas e seus sintomas⁷. A EMT age gerando um campo magnético variável ao longo do tempo que induz correntes elétricas no córtex cerebral, modulando a plasticidade e excitabilidade por meio da potenciação de longa duração (LTP, induzida pelos protocolos de alta frequência e o theta-burst intermitente) e a depressão de longa duração (LTD,

induzida pelos protocolos de baixa frequência e theta burst contínuo)⁸. Buscar uma terapia mais eficaz se mostra importante pois os sintomas neuropsiquiátricos são comuns na demência, causam importante sobrecarga e estresse do cuidador, aumentam a institucionalização e também os custos do sistema de saúde⁵. Apesar de ainda não existir uma base neurofisiológica bem definida, há evidências cumulativas de plausibilidade

biológica da relação entre o córtex frontal e os sintomas de agitação e comportamento motor aberrante. Exemplos desses achados são a correlação entre comportamento motor aberrante e alterações da bateria cognitiva frontal em pacientes com Doença de Alzheimer (DA)⁹, detecção de hiperativação do córtex orbitofrontal em pacientes com DA e comportamento motor aberrante avaliado por hiperfluxo sanguíneo regional por SPECT

com tecnécio⁶, e presença de maior carga de emaranhados neurofibrilares em córtex cingulado anterior e córtex orbitofrontal associados a agitação na DA¹⁰. Pacientes com comportamento motor aberrante apresentam atrofia regionais no cíngulo anterior e córtex frontal inferior ¹¹, assim como apresentam hiperfluxo sanguíneo detectado por SPECT com tecnécio no córtex orbitofrontal e giro frontal inferior. As áreas de hiperfluxo nos

pacientes com comportamento motor aberrante coincidiram com áreas de hiperfluxo de pacientes com transtorno psiquiátrico associado a dopamina, como o transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Elaboraões teóricas consideram que a dopamina no córtex orbitofrontal mantém em atividade o circuito de recompensa; se por algum distúrbio, o estímulo gerado para ativar o

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br

circuito não é finalizado, isso poderia levar a movimentos repetitivos, tendo uma associação lógica com os mecanismos do TOC10. Outros estudos mostraram que o sistema dopaminérgico parece ser uma via candidata ao distúrbio relacionado a atividade motora aberrante. Pritchard et al evidenciaram em sua pesquisa que polimorfismos do receptor de dopamina foram envolvidos na incidência de irritabilidade e comportamento motor aberrante em pacientes com DA provável 12. Nas demências, a conectividade e plasticidade cerebral estão alteradas pela neurodegeneração, gerando desequilíbrio de excitação-inibição cortical. Na DA existe um aumento da excitabilidade com redução da inibição cortical, sendo a hiperexcitabilidade do DPFC relacionada diretamente com sintomas neuropsiquiátricos e inversamente com cognição; na doença com corpos de Lewy (DCL) a excitabilidade é normal e a inibição é reduzida; nas demências frontotemporais, a excitabilidade é aumentada e a inibição é normal 13,14. A dopamina, por sua vez, parece ter papel central na plasticidade cerebral visto que é um neurotransmissor que interfere na transmissão sináptica global, controlando a probabilidade de liberação de outros neurotransmissores, a sensibilidade pós-sináptica ao neurotransmissor da fenda, e a excitabilidade de membranas pré e pós-sinápticas14. Em modelos experimentais de DA, a dopamina parece também modular projeções colinérgicas 15, há depleção neuronal da área tegmentar ventral em modelos animais de DA precoce16 e há evidências em neuroimagem de degeneração de projeções dopaminérgicas da área tegmentar ventral em pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA inicial, colocando a dopamina como objeto de estudo na correlação com sintomas de demência17. Ainda sobre a relação dopamina e demência, um estudo clínico randomizado que utilizou rotigotina, um agonista dopaminérgico, em pacientes com DA leve a moderada, mostrou melhora nas escalas de atividade de vida diária e nas avaliações cognitivas relacionadas ao córtex frontal. (referenciar) Considerando a hiperativação cortical motora e a hipótese de hiperexcitabilidade nos pacientes com CMA, evidências sobre abordagem desse estado de excitação nos pacientes com demência são escassas 18, mas em outras doenças com hiperexcitabilidade motora, o tratamento com EMTr isolado (no autismo)19 ou combinado com agonistas dopaminérgicos (transtornos do sono REM) tem mostrado boa resposta20. O EMTr é um procedimento intervencionista não invasivo e não farmacológico, sendo seguro quando aplicado adequadamente, com baixa incidência de efeitos colaterais demonstrados em metanálise prévia18. Quanto ao acompanhamento de pacientes com sintomas neuropsiquiátricos, escalas psicométricas validadas são aplicadas na prática clínica, como o Inventário Neuropsiquiátrico (INP). Em estudos anteriores, esta é uma das ferramentas utilizadas durante o seguimento pós-intervenções terapêuticas. A desvantagem na acurácia das escalas

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br

psicométricas, por sua vez, está relacionada a aplicação centrada no cuidador e na sua percepção sobre as alterações comportamentais do paciente, a qual pode variar por diversos fatores. Diante da necessidade de reduzir este viés de acurácia, novos biomarcadores de atividade muscular como a irisina tem sido propostos para acompanhamento de pacientes em tratamento para sintomas neuropsiquiátricos relacionados à hiperativação motora^{21,22}. O propósito desta pesquisa é produzir evidências quanto a uma possível terapia para o comportamento motor aberrante utilizando a combinação fármaco-EMT, acumular evidências quanto a neurofisiologia associada às alterações comportamentais na demência, contribuindo para o controle deste sintoma que aumenta a carga social e econômica relacionada aos transtornos cognitivos neurodegenerativos.

Hipótese:

Baseado na fisiologia provável revisada, o comportamento motor aberrante (CMA) em pacientes com DA moderada-avançada pode ser tratado com a combinação de EMTr e pramipexol?

Metodologia Proposta:

Este projeto de pesquisa trata-se de um ensaio clínico duplo-cego randomizado, cruzado, controlado, de caráter exploratório. Intervenção: 8 pacientes serão alocados, durante o 1º momento prospectado para o estudo, no Grupo I (sorteio entre EMTr ativa + pramipexol /

EMTr ativa + pílula placebo / EMTr placebo + pílula placebo) e serão submetidos aos tratamentos propostos. Após 4 semanas de washout, os mesmos 8 pacientes serão alocados no Grupo II, durante o 2ª momento do estudo, e submetidos aos tratamentos propostos. Após 4 semanas de washout, os mesmos 8 pacientes serão alocados no Grupo III, durante o 3ª momento do estudo, e submetidos aos tratamentos propostos. Cada tratamento proposto durará 5 dias consecutivos. 4 pacientes serão testados pela manhã e 4 pacientes serão testados à tarde. Cada sessão com o paciente durará aproximadamente 22min. Remover adornos ferromagnéticos (joias, óculos, chaves) Observação 1: Manejo dos tratamentos propostos- EMTr de alta f (theta burst): DLPFC E, I=80%, f train = 5Hz, duração do train = 2seg, intertrain = 8seg, f bursts triplos = 50Hz, interburst = 200ms, total de pulsos = 600. Procedimento repetido após intervalo de 15min. Total de pulsos = 1200/dia - Placebo EMT (Sham): - Angulação das bobinas (90º no vértex): Há perda de até 73% da intensidade do campo magnético com esta angulação. Mantém estímulo somatossensorial no escalpe (porém não na mesma região do DLPFC E) - Pramipexol: 0.25mg

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br

Continuação do Parecer: 5.798.265

1x/dia. Oferecer na clínica para garantir ingestão. Serão coletados escores do INP e dosagens séricas de irisina (desfechos primários) e escores da escala de sobrecarga do cuidador, ADAS-Cog (desfechos secundários) em 3 momentos – antes do início da intervenção, no 5º dia da intervenção, após 2 semanas da intervenção. Os dados serão tabulados em planilhas do programa Excel. Relatos de efeitos adversos serão questionados ativamente e registrados

Critério de Inclusão:

Idosos, diagnóstico de Doença de Alzheimer provável, com comportamento motor aberrante refratário a medidas não-farmacológicas

Critério de Exclusão:

Uso de dispositivos ferromagnéticos implantados, AVC recente, história de convulsão, uso de neurolépticos nas últimas 2 semanas, distúrbios hidroeletrólíticos, imóveis, frágeis

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Visualizar o impacto da utilização terapêutica da combinação pramipexol – EMTr no Inventário Neuropsiquiátrico de pessoas idosas com demência e CMA

Objetivo Secundário:

Visualizar se existe impacto clínico do tratamento proposto em escala de avaliação cognitiva (ADAS-Cog)

Visualizar se existe impacto clínico do tratamento proposto em escala de sobrecarga do cuidador (Escala de Zaritz)

Avaliar se existe correlação entre concentração sérica de irisina e as variações de valores do parâmetro CMA no Inventário Neuropsiquiátrico entre os grupos controle e teste

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos diretos desta pesquisa são associados aos riscos de efeitos adversos do pramipexol (tontura, náuseas, alucinações, irritabilidade, distúrbios do sono, confusão mental)²⁸ e da estimulação magnética transcraniana que são: cefaleia, sintomas psiquiátricos como psicose, crises convulsivas, alterações de humor ou náuseas. A incidência destes eventos é rara na literatura, sendo o procedimento considerado seguro de forma geral. Os riscos indiretos envolvem à segurança da identidade dos voluntários. Ajustes de dose de medicamento, dose de intensidade elétrica e codificação da identificação dos pacientes serão medidas de segurança e minimização

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br

Continuação do Parecer: 5.798.265

dos riscos.

Benefícios:

Os benefícios consistem na possibilidade de controle de um sintoma de difícil manejo, que causa sobrecarga e adoecimento do cuidador, além de possibilitar reduzir custos relacionados ao tratamento, internações hospitalares ou institucionalização.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O quê?: Baseado na fisiologia provável revisada, o comportamento motor aberrante em pacientes com DA moderada-avançada pode ser tratado com a combinação de EMTr e pramipexol? Qual: Ensaio Clínico, duplo-cego, cruzado, sham-controlado Quanto: N = 24 Onde: Clínica Mente e Cérebro Quando: após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa e recrutamento dos 8 pacientes Como: - Como selecionar amostra: Aplicar CI e CE em ambulatórios especializados de neuropsicogeriatria (Recrutamento no ambulatório de Geriatria do HU UFS, divulgação dos critérios em grupos de especialistas para encaminhamento à pesquisa). CI = idosos, diagnóstico de DA provável, comportamento motor aberrante refratário a medidas não-farmacológicas; CE = dispositivos ferromagnéticos implantados, AVC recente, história de convulsão, uso de neurolépticos nas últimas 2 semanas, DHE, imóveis, frágeis)- Como obter os dados: Dados: Serão coletados escores do INP e dosagens séricas de irisina (desfechos primários) e escores da escala de sobrecarga do cuidador, ADAS-Co (desfechos secundários) em 3 momentos – antes do início da

intervenção, no 5º dia da intervenção, após 2 semanas da intervenção. Os dados serão tabulados em planilhas do programa Excel. Intervenção: 8 pacientes serão alocados, durante o 1º momento prospectado para o estudo, no Grupo I (sorteio entre EMTr ativa + pramipexol / EMTr ativa + pílula placebo / EMTr placebo + pílula placebo) e serão submetidos aos tratamentos propostos. Após 4 semanas de washout, os mesmos 8 pacientes serão alocados no Grupo II, durante o 2ª momento do estudo, e submetidos aos tratamentos propostos. Após 4 semanas de washout, os mesmos 8 pacientes serão alocados no Grupo III, durante o 3ª momento do estudo, e submetidos aos tratamentos propostos. Cada tratamento proposto durará 5 dias consecutivos. 4 pacientes serão testados pela manhã e 4 pacientes serão testados à tarde. Cada sessão com o paciente durará aproximadamente 22min. Remover adornos

ferromagnéticos (joias, óculos, chaves)Observação 1: Manejo dos tratamentos propostos- EMTr de alta f (theta burst): DLPFC E, I=80%, f train = 5Hz, duração do train = 2seg, intertrain = 8seg, f bursts triplos = 50Hz, interburst = 200ms, total de pulsos = 600. Procedimento repetido após

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br

Continuação do Parecer: 5.798.265

intervalo de 15min. Total de pulsos = 1200/dia - Placebo EMT (Sham): - Angulação das bobinas (90° no vértex): Há perda de até 73% da intensidade do campo magnético com esta angulação. Mantém estímulo somatossensorial no escalpe (porém não na mesma região do DLPFC E) - Pramipexol: 0.25mg 1x/dia. Oferecer na clínica para garantir ingestão Relatos de efeitos adversos serão questionados ativamente e registrados.- Como analisar os dados Teste estatístico: ANOVA repeated measures, within-between factors

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas (arquivo: "Carta_Resposta_2_Dezembro.doc", postado na Plataforma Brasil em 06/12/2022) ao Parecer Consubstanciado nº 5.793.172 emitido em 05/12/2022 não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, e Resolução CNS 510/2016, Art. 28, inc. V, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa inicial.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1960820.pdf	06/12/2022 17:49:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_correcao_10.docx	06/12/2022 17:48:53	FILIFE JONAS FEDERICO DA CRUZ	Aceito
Outros	Carta_Resposta_2_Dezembro.doc	06/12/2022 17:47:50	FILIFE JONAS FEDERICO DA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Texto_do_TCLE_EMTr_Corrigido_2_ver_sao_responsavel.docx	06/12/2022 17:45:56	FILIFE JONAS FEDERICO DA CRUZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Texto_do_TCLE_EMTr_Corrigido_2_ver_sao_paciente.docx	06/12/2022 17:45:41	FILIFE JONAS FEDERICO DA CRUZ	Aceito
TCLE / Termos de	Texto_do_TALE_Corrigido_1.docx	06/12/2022	FILIFE JONAS	Aceito

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br

Continuação do Parecer: 5.798.265

Assentimento / Justificativa de Ausência	Texto_do_TALE_Corrigido_1.docx	17:45:17	FEDERICO DA CRUZ	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	signed_2022_10_31_22_23.pdf	31/10/2022 22:25:43	FILIPPE JONAS FEDERICO DA CRUZ	Aceito
Folha de Rosto	rostos_assinada_canto_inferior_direito.pdf	31/10/2022 18:50:18	FILIPPE JONAS FEDERICO DA	Aceito
Declaração de concordância	termos_anuencia.pdf	31/10/2022 18:47:12	FILIPPE JONAS FEDERICO DA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Aditivos_compromisso_Pesquisador.pdf	31/10/2022 18:46:48	FILIPPE JONAS FEDERICO DA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_uso_de_material_biologico.jpg	15/07/2022 16:05:16	FILIPPE JONAS FEDERICO DA CRUZ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compromisso_pesq_assinado.jpg	07/06/2022 21:15:25	FILIPPE JONAS FEDERICO DA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 07 de Dezembro de 2022

Assinado por:
FRANCISCO DE ASSIS PEREIRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br