



CURSO DE MEDICINA

MARIA EDUARDA NUNES ALBUQUERQUE

**ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA BINAURAL NÃO PERIÓDICA EM PACIENTES COM
DIFERENTES TIPOS DE EPILEPSIA: UM ESTUDO PILOTO**

SALVADOR - BAHIA

2023

MARIA EDUARDA NUNES ALBUQUERQUE

**ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA BINAURAL NÃO PERIÓDICA EM PACIENTES COM
DIFERENTES TIPOS DE EPILEPSIA: UM ESTUDO PILOTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador: Gustavo Marcelino Siquara

SALVADOR

2023

AGRADECIMENTOS

Ao final dessa etapa desafiadora da minha vida acadêmica, agradeço primeiramente a Deus, por ter me sustentado e me apresentado às oportunidades e pessoas corretas que tanto me ajudaram a desenvolver esse trabalho.

Agradeço ao meu orientador e amigo, Gustavo Siquara, que me deu todo o suporte necessário e apoio durante os últimos 2 anos e meio, sendo meu grande mentor científico. Sem ele não teria experienciado metade das oportunidades acadêmicas que surgiram ao longo da graduação e que me fizeram perceber que meu futuro profissional pertence à neurologia, especialidade que faz meus olhos brilharem mais a cada dia.

À minha professora de Metodologia da Pesquisa Mary Gomes, agradeço pela parceria em todos os momentos e por ter sido tão solícita e paciente, me auxiliando enormemente em meu crescimento no desafiador mundo da pesquisa científica, o que me possibilitou realizar esse trabalho com tranquilidade e sem (muito) desespero.

Estendo minha gratidão à equipe do Ambulatório de Neurociências da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, especialmente à Dra. Carla Bastos e Dr. Humberto de Castro Lima, por permitirem a condução dessa pesquisa e por me tratarem com tanta humildade e disponibilidade ao longo do desenvolvimento desse projeto.

Aos meus amigos agradeço pela força e pelo apoio emocional incalculável para a realização desse trabalho, estou certa de que sempre terei pessoas especiais com quem celebrar as pequenas e grandes conquistas. Sou especialmente grata a Isabella Andrade, Anna Victoria Fernandes, Letícia Rebello, Maria Clara Nascimento, Bianca Mangabeira, Evely Lira, Lara Pontes e Mariana Theophilo. Se cheguei até aqui foi porque me apoiei nos abraços de gigantes.

Acima de tudo ame

Como se fosse a única coisa que você sabe fazer.

- Rupi Kaur

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma alteração temporária e reversível do funcionamento do cérebro, que não é causada por febre, drogas ou distúrbios metabólicos. Apresenta como tratamento principal o uso de drogas antiepilépticas (DAEs). Cerca de 25% de todos os pacientes com epilepsia apresentam refratariedade à medicação. A estimulação acústica binaural é um exemplo de estimulação acústica neuromodulatória empregada para manipular os padrões de atividade neuronais e tem sido estudada como um possível tratamento alternativo para epilepsias de difícil controle. **Objetivo:** Identificar o efeito da Estimulação Acústica Binaural Não Periódica em pacientes com diferentes tipos de epilepsia. **Métodos:** Trata-se de um estudo piloto de um ensaio clínico, não randomizado, primário, dados de origem individuado, prospectivo e descritivo. A população alvo da pesquisa foi de pessoas com diagnóstico de Epilepsia segundo critérios da ILAE. A coleta de dados foi feita em um ambulatório docente assistencial de Epilepsia de Salvador, sendo estes originados da aplicação de formulários semanais, diário de crises epiléticas e de prontuários preexistentes do ambulatório. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e está alinhado com a Declaração de Helsinki. **Resultados:** Não foram identificadas mudanças significativas na quantidade de crises epiléticas sofridas pelos pacientes do estudo, as quais ocorreram com as mesmas oscilações registradas antes do tratamento experimental. O efeito colateral predominante foi a percepção incômoda do som. **Conclusão:** A Estimulação Acústica Binaural Não Periódica não expressou efeitos significativos na qualidade de vida e na história da doença de pacientes com diferentes tipos de epilepsia. Possivelmente os resultados obtidos estão relacionados com a baixa amostragem do estudo piloto.

Palavras-chave: Epilepsia, Estimulação Acústica Binaural Não Periódica, Tratamento alternativo

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a temporary and reversible alteration of brain function, not caused by fever, drugs or metabolic disorders. It presents as primary treatment the use of antiepileptic drugs (AEDs). About 25% of all patients with epilepsy are refractory to medication. Binaural acoustic stimulation is an example of neuromodulatory acoustic stimulation used to manipulate neuronal activity patterns and has been studied as a possible alternative treatment for difficult-to-control epilepsies. **Objective:** To identify the effect of Non-Periodic Binaural Acoustic Stimulation in patients with different types of epilepsy. **Methods:** This is a pilot study of a clinical trial, non-randomized, primary, individualized, prospective, and descriptive. The target population of the research was people diagnosed with Epilepsy according to ILAE criteria. Data collection was carried out in an Epilepsy clinic in Salvador, which originated from the application of weekly forms, a diary of epileptic seizures, and pre-existing medical records from the clinic. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Bahiana School of Medicine and Public Health and is in line with the Declaration of Helsinki. **Results:** No significant changes were identified in the number of epileptic seizures suffered by the study patients, which occurred with the same oscillations recorded before the experimental treatment. The predominant side effect was the uncomfortable perception of sound. **Conclusion:** Non-Periodic Binaural Acoustic Stimulation did not express significant effects on quality of life and disease history of patients with different types of epilepsy. Possibly the results obtained are related to the low sampling of the pilot study.

Keywords: Epilepsy, Non-periodic Binaural Acoustic Stimulation, Alternative treatment

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	9
2.1	Geral	9
2.2	Específicos	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
4	MATERIAIS E MÉTODOS	15
4.1	Desenho de estudo	15
4.2	Local, duração e período de estudo	15
4.3	População de estudo	15
4.4	Variáveis do estudo	17
4.5	Plano de análise dos dados	18
4.6	Aspectos Éticos	18
5	RESULTADOS	19
5.1	Caracterização da Amostra	19
5.2	Frequência de crises epiléticas	20
5.3	Efeitos colaterais	21
6	DISCUSSÃO	22
7	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	25
	APÊNDICE A – TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.	28
	APÊNDICE B – DIÁRIO DE CRISE FORNECIDO AOS PACIENTES	31
	APÊNDICE C- PLANILHA UTILIZADA PARA PREENCHIMENTO DE DADOS SEMANA A SEMANA.	32
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	33

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado por uma predisposição duradoura e persistente do cérebro de gerar crises epiléticas ^{1,20}. Conceitualmente, crise epilética é a presença de sinais e/ou sintomas transitórios resultantes de uma atividade neuronal síncrona e excessiva. A classificação das crises epiléticas e da epilepsia é essencial ao entendimento da epilepsia, à elaboração de um plano de investigação racional, à tomada de decisões como quando e por quanto tempo tratar e à escolha do fármaco antiepilético adequado³. Assim, segundo a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), podemos classificar as crises epiléticas levando em conta as suas manifestações iniciais, classificando-as em crises de início focal, generalizado ou de início desconhecido⁴.

Cerca de 50 milhões de pessoas ao redor do mundo têm epilepsia, o que a torna uma das doenças neurológicas mais comuns globalmente. No Brasil, a epilepsia possui uma taxa de prevalência de 7,8/1000 habitantes ^{5,6} e surgem pelo menos 150 mil novos casos ao ano ⁷.

Entre as causas da epilepsia, destacam-se as etiologias genéticas, estruturais, infecciosas e de causas desconhecidas². Uma variável gama de alterações celulares e moleculares do tecido cerebral estão atrelados à doença, levando a crises epiléticas não provocadas recorrentes. Independente da causa subjacente, uma crise epilética reflete a atividade elétrica hipersincrônica anormal das redes neuronais, causada por um desequilíbrio entre excitação e inibição⁸.

A epilepsia apresenta como tratamento principal o uso de drogas antiepiléticas (DAEs). Cerca de 25% de todos os pacientes com epilepsia apresentam refratariedade à medicação. A detecção precoce dessa condição é importante para buscar outros tratamentos alternativos e otimizar a medicação, sendo recomendada politerapia racional com antiepiléticos para encontrar combinações mais eficazes com menos efeitos adversos⁹.

A estimulação acústica binaural é um exemplo de estimulação acústica neuromodulatória empregada para manipular os padrões de atividade neuronais, influenciando estados emocionais, capacidades cognitivas e o comportamento humano. Este tipo de estimulação possui as vantagens de ser não-farmacológica,

não-invasiva e de baixo custo^{10,11}. Assim, apesar da EABNP ter demonstrado propriedades anticonvulsivantes em modelos animais¹², seus efeitos crônicos em humanos ainda não foram descritos, o que urge mais estudos.

Com esse entendimento, acredita-se que este estudo irá testar os efeitos de uma intervenção através de uma neuromodulação em pacientes com epilepsia. A hipótese do trabalho se baseia que a EABNP induzirá a dessincronização das redes neuronais excessivas causadoras da epilepsia de áreas corticais a partir do córtex auditivo primário, e se estendendo em direção a outras localidades do cérebro, como córtex pré frontal e parietal. Diante do exposto, como hipótese nula temos: A Estimulação Acústica Binaural Não Periódica em pacientes com epilepsia refratária não reduz o número de crises epiléticas. Como hipótese alternativa temos: A Estimulação Acústica Binaural Não Periódica em pacientes com epilepsia refratária causa efeitos anticonvulsivantes e reduz o número de crises epiléticas.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral:

1. Identificar o efeito da Estimulação Acústica Binaural Não Periódica em pacientes com diferentes tipos de epilepsia.

2.2 Específicos:

1. Averiguar os possíveis efeitos colaterais da Estimulação Acústica Binaural Não Periódica.
2. Descrever a quantidade de crises antes e durante a estimulação acústica binaural não periódica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A epilepsia é distúrbio cerebral caracterizado por uma predisposição duradoura e persistente do cérebro de gerar crises epiléticas. Conceitualmente, crise epilética é a presença de sinais e/ou sintomas transitórios resultantes de uma atividade neuronal síncrona e excessiva, podendo surgir de redes neuronais neocorticais, tálamo-corticais, límbicas e do tronco encefálico¹. A epilepsia é definida por pelo menos uma das seguintes condições: Pelo menos duas crises epiléticas não provocadas ou reflexas ocorrendo em um intervalo maior que vinte e quatro horas²; uma crise epilética não provocada ou reflexa e uma probabilidade de crises subsequentes similar ao risco geral de recorrência após duas crises não provocadas (pelo menos 60%), ocorrendo nos próximos dez anos; ³ diagnóstico de uma síndrome epilética ^{1,2}.

Assim, segundo a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), pode-se classificar as crises epiléticas levando em conta as suas manifestações iniciais, classificando-as em crises de início focal, generalizado ou de início desconhecido. As crises de início focal apresentam atividade elétrica anormal em apenas um hemisfério, podendo ser subclassificadas em relação ao grau de consciência do paciente no momento da crise (se houver comprometimento do nível de consciência, trata-se de uma crise focal disceptiva; se mantiver o nível de consciência, trata-se de uma crise focal perceptiva) e conforme as manifestações motoras, dividindo-se em crise focal de início motor e de início não motor. As crises de início generalizado apresentam atividade elétrica anormal nos dois hemisférios simultaneamente, podendo ser ainda subclassificadas conforme as manifestações motoras, dividindo-se em crise generalizada motora e não motora (de ausência). As crises de início desconhecido assim recebem essa denominação quando o seu início não é sabido ou é pouco claro, podendo ainda serem subclassificadas em crises de início desconhecido motoras, não motoras ou não classificáveis ⁴. A classificação das crises epiléticas e da epilepsia é essencial ao entendimento da epilepsia, à elaboração de um plano de investigação racional, à tomada de decisões como quando e por quanto tempo tratar e à escolha do fármaco antiepilético adequado ³.

Outros termos amplamente utilizados são liberdade de crises (*seizure freedom*), epilepsia em remissão e epilepsia resolvida. Liberdade de crises se refere a uma

condição na qual o paciente não apresenta crises epiléticas por mais de um ano ou apresenta crises esporádicas separadas por um período três vezes maior que o intervalo mais longo entre as crises antes do tratamento. A epilepsia é dita em remissão após 5 anos da liberdade de crises e é considerada resolvida quando o indivíduo ou teve uma síndrome epilética dependente de idade e se encontra após o período da idade aplicável ou que permaneceu sem crises epiléticas nos últimos 10 anos e sem drogas antiepiléticas (DAEs) por pelo menos 5 anos ^{1,9}.

As etiologias da epilepsia são divididas em genéticas, estruturais, metabólicas, infecciosas, imunes e desconhecidas⁵. A epilepsia genética decorre de um defeito genético conhecido ou presumido no qual as crises são o sintoma fundamental do distúrbio; nas epilepsias estruturais e metabólicas são incluídas condições estruturais, metabólicas ou doenças associadas ao risco aumentado de desenvolver epilepsia; a infecciosa resulta diretamente de uma infecção conhecida, na qual as crises epiléticas são os sintomas centrais da afecção; as epilepsias de causa autoimune decorrem de distúrbios evidenciados por uma inflamação imunomediada no sistema nervoso central, no qual as crises são o sintoma central; a epilepsia de causa desconhecida é assim denominada quando a causa subjacente é ainda desconhecida².

Cerca de 50 milhões de pessoas de todas as idades ao redor do mundo têm epilepsia, o que a torna uma das doenças neurológicas mais comuns globalmente e um problema grave de saúde pública⁷. Dentre essas pessoas, cerca de 80% vive em países com poucos recursos, o que dificulta o acesso aos profissionais de saúde e tratamento. No Brasil, a epilepsia possui uma taxa de prevalência de 7,8/1000 habitantes e surgem pelo menos 150 mil novos casos ao ano. A prevalência da epilepsia é afetada pela faixa etária, gênero, etnia e fatores socioeconômicos ⁵⁻⁷.

Com relação à morbidade, a epilepsia traz impactos diretos na qualidade de vida do indivíduo portador, podendo causar a morte ou contribuir para as circunstâncias da morte de várias maneiras, como por estado de mal epilético, complicações pós convulsionais, lesão ou afogamento sofridos durante uma crise ou até mesmo suicídio. Nesse sentido, a epilepsia também se mostra um grande problema de saúde mental, visto que pessoas com essa doença tendem a apresentar taxas maiores de ansiedade

e depressão, e em muitas partes do mundo pacientes e suas famílias sofrem com estigma e discriminação, impactando nas suas qualidades de vida ^{5,13}.

Quanto à fisiopatologia, a epilepsia engloba um grupo diversificado de distúrbios causados por uma variedade de alterações celulares e moleculares do cérebro que afetam principalmente o córtex cerebral, levando a crises epiléticas não provocadas recorrentes. Independentemente da causa subjacente, uma crise epilética reflete uma atividade elétrica hiperexcitável e hipsincrônica anormal de redes neuronais, causada por um desequilíbrio entre excitação e inibição e gerando redes reverberantes. Isso ocorre por que a atividade neural fisiológica pode ser transformada em atividade neural excessiva em porções hiperexcitáveis do tecido por prováveis mecanismos de retroalimentação positiva. As conexões neurais, por sua vez, formam redes reverberantes que são responsáveis por propagar esta atividade neural exacerbada para outras porções do encéfalo, sincronizando-as e sustentando-as¹⁴. Os mecanismos que levam a essas alterações são multifatoriais, isto é, alguns são específicos e únicos para certas condições, enquanto outros são comuns a muitas síndromes epiléticas ^{15,16}.

O monitoramento por eletroencefalograma por vídeo (vídeo EEG) é essencial para identificar as características das crises epiléticas do paciente e assim definir, de maneira customizada, quais serão os melhores medicamentos para o tratamento deste⁹.

Em relação ao tratamento, as drogas anti-epiléticas (DAEs) são a primeira escolha para controlar as crises, o que costuma ocorrer na maioria dos casos em que o paciente segue o esquema terapêutico prescrito. A escolha de uma DAE adequada é baseada principalmente em evidências de eficácia para o tipo específico de epilepsia do indivíduo, porém, outros fatores também precisam ser considerados, como sexo, idade, medicamentos concomitantes e comorbidades⁷. O risco de recorrência depende do tipo de epilepsia, idade, etiologia, tratamento e outros fatores ambientais¹.

Cerca de 25% de todos os pacientes com epilepsia apresentam refratariedade à medicação. A ILAE define a epilepsia refratária a fármacos como “fracasso de ensaios adequados de dois esquemas de drogas antiepiléticas toleradas, apropriadamente escolhidas e usadas (seja como monoterapias ou em combinação) para alcançar a liberdade sustentada das crises”. Como consequência do difícil controle das crises

epilépticas, esses pacientes apresentam um risco aumentado para morte precoce, trauma e alterações psicossociais, além de apresentarem uma qualidade de vida francamente diminuída e, em geral, serem dependentes dos familiares. A detecção precoce dessa condição de refratariedade é importante para otimizar a medicação, sendo recomendada politerapia racional com antiepilépticos para encontrar combinações mais eficazes com menos efeitos adversos além de estabelecer potenciais tratamentos alternativos e determinar se o paciente é um candidato para o tratamento cirúrgico ^{7,9}.

Existem alguns tratamentos alternativos para a epilepsia refratária a medicamentos. A cirurgia cerebral de ressecção é fortemente indicada para os casos de epilepsia focal, embora possa ser realizada em todas as síndromes e todos os tipos de epilepsia que se mostrem resistentes ao tratamento médico convencional¹⁷. Esse método objetiva eliminar ou reduzir crises epiléticas através da excisão da zona epilética ⁷. Nas epilepsias de lobo temporal refratárias a drogas, a neurocirurgia se provou mais eficaz do que o tratamento farmacêutico para alcançar a liberdade de crises epiléticas e melhor qualidade de vida. No entanto, a cirurgia, apesar de bastante eficaz em 30-85% dos pacientes, é subutilizada como terapia, seja por sua complexidade, pelo seu alto custo ou por muitas vezes ser dificultada pela proximidade da área epileptogênica a ser ressecada com áreas cerebrais importantes, podendo causar déficits neurológicos graves ao paciente. Assim, apenas de 2% dos pacientes candidatos ao procedimento se submetem à cirurgia de ressecção anualmente ^{9,18,19}.

Além do tratamento cirúrgico, existem também opções de tratamentos alternativos para quando a cirurgia de ressecção não for possível ou eficaz, como estimulação cerebral profunda, neuroestimulação responsiva, estimulação do nervo vago, dieta cetogênica e o uso de canabidiol^{17,19-21}. No entanto, todos esses tratamentos alternativos apresentam efeitos colaterais, não são tão disponíveis na rede pública e não garantem a eliminação absoluta das crises epiléticas ²¹.

A percepção do som é o resultado do processamento das propriedades da onda sonora pelo sistema auditivo, o qual é responsável por transformar a estimulação mecânica do ambiente em padrões específicos de operações neurais com características acústicas. A utilização de estimulações acústicas – como a música,

sons da natureza, ritmos cadenciados, etc. – é amplamente utilizada no mundo inteiro para influenciar estados mentais e manifestações comportamentais dos seres humanos, com efeitos cognitivos, emocionais e sociais ^{22,23}.

Batidas binaurais são sensações auditivas subjetivas que ocorrem quando um estímulo sonoro é aplicado a um ouvido simultaneamente a outro estímulo sonoro, de intensidade semelhante, porém com uma frequência ligeiramente diferente, que é aplicado ao outro ouvido, produzindo para o ouvinte um som com uma amplitude que muda com uma frequência igual à diferença de frequência dos sinais aplicados. Assim, é produzida uma percepção ilusória de pulsos ou batidas no processamento da informação auditiva desses estímulos sonoros: a batida binaural ²³. A percepção dessa batida é o resultado da sobreposição das sinapses neuronais que ocorrem em estágios subcorticais do processamento auditivo, que combinam a informação de ambas entradas auditivas antes do som atingir o córtex e tornar-se consciente. A frequência gerada pela diferença das frequências dos sons, reproduzidos em cada ouvido, é conhecida como a terceira frequência ²².

A utilização da batida binaural baseia-se na premissa de que ao ouvir a batida binaural, o sistema reticular ativador ascendente ou sistema de ativação difusa processa a informação acústica, alterando a atividade das ondas cerebrais e, portanto, a atividade elétrica do cérebro, modulando-as conforme a frequência da batida binaural, modificando assim processos cognitivos e comportamentais humanos ²⁴. Assim, a estimulação binaural tem sido usada como uma ferramenta para o tratamento e/ou manipulação dos padrões de atividade neuronais, influenciando estados emocionais, capacidades cognitivas e o comportamento humano ¹¹. Além disso, essa estimulação é uma tecnologia de baixo custo, necessitando apenas que os usuários façam uso de serviços online ou de softwares/aplicativos em seus computadores e/ou smartphones, que reproduzem faixas sonoras com batidas binaurais ²⁴.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho de Estudo

Trata-se de um estudo piloto de um ensaio clínico, não randomizado, primário, dados de origem individuado, prospectivo e descritivo.

4.2 Local, duração e período de estudo

O estudo ocorreu na cidade de Salvador em um ambulatório docente assistencial vinculado a um centro de neurociências, mediante autorização da instituição. O serviço possui diversas especialidades atendendo um público amplo, dentre eles, pessoas com epilepsia. Os pacientes são acompanhados por equipe Interdisciplinar de Médico Neurologista, Enfermagem e Psicologia. Nesse serviço, cerca de 60 pacientes com epilepsia são atendidos por mês. O período de estudo juntamente com a coleta de dados foi iniciado em janeiro de 2022 e finalizou em julho de 2022.

4.3 População de estudo

4.3.1 População Alvo e Acessível

A população alvo da pesquisa foi de pessoas com diagnóstico de Epilepsia segundo critérios da ILAE: 1. Pelo menos duas crises não-provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo maior que 24 horas; 2. Uma crise não-provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de crises subsequentes de pelo menos 60%; 3. Diagnóstico de uma síndrome epiléptica. A população acessível para o estudo corresponde às pessoas cadastradas e acompanhadas em um ambulatório de epilepsia docente assistencial em Salvador.

4.3.2 Critérios de Elegibilidade

Critérios de inclusão:

- A) Idade entre 18-60 anos
- B) Tratamento clínico preexistente e otimizado
- C) Apresentar síndrome epiléptica bem definida
- D) Apresentar frequência de crises mínima de 2 episódios semanais

- E) Ser capaz de seguir o protocolo
- F) Concordar em participar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido

Critérios de exclusão:

- A) Estar gestando
- B) Não ter um telefone com o sistema operacional ANDROID
- C) Ser deficiente auditivo
- D) Não conseguir participar das consultas de retorno
- E) Histórico de infecções, tumores cerebrais ou de trauma cerebral
- F) Exames laboratoriais com alterações na glicemia, eletrólitos, função hepática e/ou função renal, visto que estas podem gerar crises epiléticas provocadas

4.3.3 Tamanho e Seleção Amostral

A amostra do estudo foi selecionada por conveniência. Nesse estudo, participaram 7 pacientes que são acompanhadas no ambulatório de Epilepsia docente assistencial.

4.3.4 Fonte de Dados e Instrumento de Coleta de Dados

O estudo conta com uma fonte de dados primários e secundários. Os dados primários foram originados da aplicação de formulários semanais aos pacientes e registrados pelo discente, além de um diário de crises entregue aos pacientes para auxiliá-los no registro de maneira mais acurada. Os dados secundários foram originados de prontuários preexistentes do ambulatório.

4.3.5 Procedimentos da Coleta de Dados

Inicialmente, o discente, acompanhado de um médico neurologista, convidou os pacientes para participarem do estudo, se apresentando e explicando o projeto, enfatizando os riscos e benefícios. Após a autorização e assinatura do TCLE (APÊNDICE A), foi baixado no celular do paciente o aplicativo de nome ANPS, confeccionado apenas para essa pesquisa. Esse aplicativo é um APK (Android Aplicatio Pack), o qual contém um som binaural confeccionado pelo Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco. O som foi feito através dos programas Matlab® 2015 e Audacity 2.0, em que foi criada uma frequência base de 400 Hz interrompidos aleatoriamente por

eventos rápidos (4 pulsos por segundo), de 420 Hz, com duração de 50 microsegundos cada um. A cada segundo o intervalo entre os pulsos é aleatório, mas sempre garantindo a proporção de 4 pulsos por segundo. O som aplicado em uma orelha é dessincronizado em relação à outra. Nesse aplicativo, ocorreu o cadastramento do paciente, com nome e CPF digitados na plataforma. Após o cadastramento, o paciente, juntamente com o acompanhante, recebeu instruções de ouvir ao som contido no aplicativo durante 30 minutos três vezes por dia durante 12 semanas e como proceder durante a pesquisa, ganhando uma cartilha, um diário de crises (APÊNDICE B) e solicitações de exames laboratoriais e de eletroencefalograma com mapeamento para ter certeza de que o paciente atendia a todos os critérios necessários para a participação no estudo. No período do estudo, cada paciente (ou o seu acompanhante) recebeu ligações semanais do discente, em que eram indagados a quantidade de crises epiléticas sofridas, adesão terapêutica (e se não a houvesse, o porquê) e se houve alguma intercorrência na saúde do paciente. O diário de crises tinha como objetivo incentivar o paciente a registrar o dia e o horário das crises epiléticas sofridas, para assim aumentar a acurácia das respostas no momento em que o discente ligasse para registrar a frequência de eventos epiléticos semanais. Todas essas informações foram registradas no sistema do Ambulatório de Neurociências da unidade docente assistencial.

Por fim, para complementariedade do estudo, através do sistema Cons4 do ambulatório, foram disponibilizados os prontuários dos pacientes participantes, contendo nome, idade, síndrome epilética, tratamento farmacológico atual, laudos de exames laboratoriais e laudo do EEG antes e após o período de exposição ao som e a quantidade de crises epiléticas semanais antes e após o procedimento. Os dados coletados para o estudo foram armazenados em planilha do Excel para posterior análise (APÊNDICE C).

4.4 Variáveis do estudo

Sexo: qualitativa nominal, dicotômica, independente

Faixa etária: quantitativa descontínua, politômica, independente

Síndrome epilética: qualitativa nominal, politômica, independente

Número de crises epilépticas semanais: quantitativa

Desfecho clínico (diminuição da frequência de crises epilépticas): qualitativa nominal, politômica, independente

Som binaural: categórica (nominal), independente

Efeitos colaterais: categórica (nominal)

4.5 Plano de Análise de dados

Os dados foram armazenados e processados no Programa Excel da Microsoft. Foram realizadas análises descritivas, utilizando-se tabelas com número absoluto (n) e frequência relativa (%) para variáveis categóricas. Medidas de tendência central e de dispersão serão utilizadas para expressar variáveis quantitativas a depender da sua distribuição. Para descrição das variáveis contínuas foram utilizadas média +/-, desvio padrão (DP), para as que apresentaram distribuição normal; e mediana, intervalo interquartil (IQ) para as variáveis com distribuição não normal.

4.6 Aspectos Éticos

O presente estudo está em consonância com a declaração de Helsinque e com a resolução 466 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)²⁸. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –TCLE antes do início da pesquisa.

O presente estudo foi submetido ao CEP para apreciação em 27 de agosto de 2019 e foi aprovado em 9 de dezembro de 2020, sob o CAAE de número 21916719.5.0000.5208 e número de parecer 4.450.119 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

Tratou-se de um estudo piloto de um ensaio clínico, não randomizado, primário, prospectivo e descritivo realizado no período entre janeiro e julho de 2022, objetivando, a partir da Estimulação Acústica Binaural Não Periódica, a diminuição na frequência de crises dos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento com DAEs. Para isso, os pacientes ouviram ao som binaural contido em um aplicativo criado para o projeto, utilizando fones de ouvido, por 30 minutos, 3 vezes ao dia por 12 semanas. Vale ressaltar que esta pesquisa se tratou de um estudo piloto de um ensaio clínico nunca antes realizado em humanos, portanto foi utilizada uma pequena amostra de apenas 7 pacientes para que fossem explorados os riscos e benefícios dessa intervenção.

Assim, se fosse identificada melhora significativa da amostra, seria avaliada a possibilidade expandir o estudo, utilizando uma maior amostra e análises estatísticas mais robustas. No entanto, o grupo estudado não obteve o resultado esperado devido fatores não previstos de serem controlados, tais como má adesão e efeitos colaterais da estimulação. Assim, em decorrência dessas limitações, foi discutida e consensuada pela equipe da pesquisa a inviabilidade da continuidade e a pesquisa foi encerrada.

5.1 Caracterização da Amostra

Esse estudo foi realizado com sete pacientes em um Ambulatório Docente Institucional, dos quais seis conseguiram seguir o protocolo integralmente e um abandonou o estudo na sétima semana. Da amostra, dois pacientes possuíam epilepsia combinada (focal e generalizada), um apresentava epilepsia generalizada e quatro apresentavam epilepsia focal de lobo temporal. Na amostra havia quatro pacientes do sexo feminino e três do masculino e as idades variaram entre 21 e 39 anos, com uma média de idade de 28 anos.

TABELA 1 - Caracterização Demográfica e Clínica da amostra. Setembro, 2022. Salvador, Bahia.

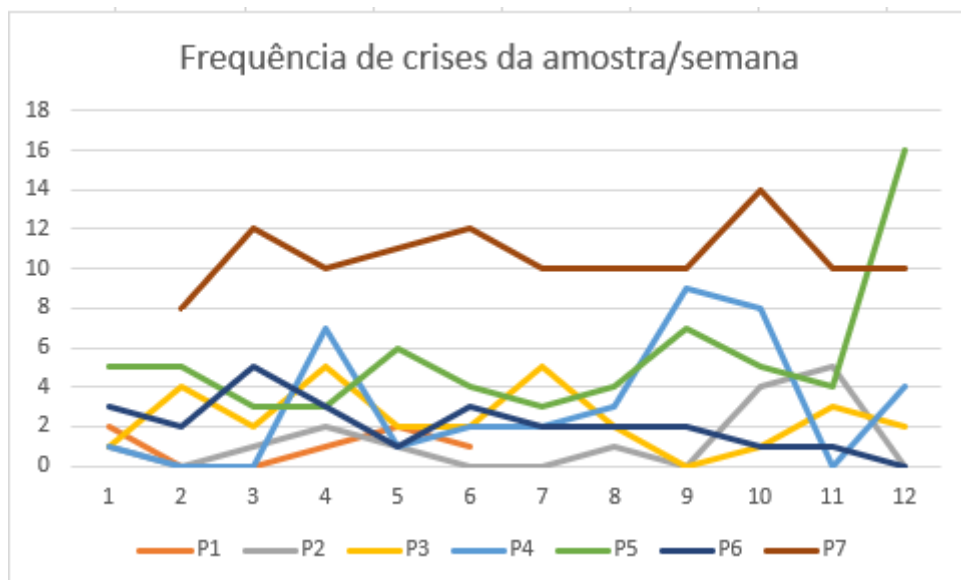
Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	SÍNDROME EPILÉPTICA	Nº MÉDIO DE CRISES SEMANAIS ANTES DA INTERVENÇÃO	Nº DE CRISES SEMANAIS AO FIM DA INTERVENÇÃO
1	Feminino	39 anos	Epilepsia focal do lobo temporal	4 crises	#
2	Feminino	23 anos	Epilepsia focal temporal neocortical	3 crises	0 crise
3	Masculino	32 anos	Epilepsia focal	3 crises	2 crises
4	Masculino	21 anos	Epilepsia combinada de início focal	2 crises	4 crises
5	Masculino	26 anos	Epilepsia focal	4 crises	16 crises
6	Feminino	26 anos	Epilepsia combinada (encefalopatia epile	2 crises	0 crise
7	Feminino	31 anos	Epilepsia generalizada	12 crises	10 crises

- abandono

5.2 Frequência de crises epiléticas

Não foram identificadas mudanças significativas na quantidade de crises epiléticas sofridas pelos pacientes do estudo, as quais ocorreram com as mesmas oscilações registradas antes do tratamento experimental, conforme pode ser verificado no Gráfico 1. No entanto, vale ressaltar que em dois casos, os pacientes ao final do estudo trouxeram experiências subjetivas positivas, como a percepção de que o som trouxe mais tranquilidade, calma e diminuição da severidade das crises.

GRÁFICO 1- Frequência registrada de crises epiléticas pelos participantes do estudo por semana. Setembro, 2022. Salvador, Bahia



5.3 Efeitos Colaterais

Durante o estudo, foram relatados pelos participantes alguns efeitos colaterais como cefaleia, aumento na quantidade de crises epiléticas, dor auricular e percepção incômoda do som. O efeito predominante foi a percepção incômoda do som, apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Efeitos colaterais relatados pelos participantes do estudo. Setembro, 2022. Salvador Bahia

Nº PACIENTE	EFEITOS COLATERAIS DESCRITOS
1	Cefaleia, som incômodo, aumento no nº de crises
2	Nenhum efeito descrito
3	Nenhum efeito descrito
4	Som incômodo e aumento no nº de crises
5	Som incômodo
6	Som incômodo
7	Dor auricular e cefaleia

6 DISCUSSÃO

A epilepsia é um grande problema de saúde pública, com um impacto na saúde brasileira estimado em valores superiores aos vinte milhões anuais em custos hospitalares⁶. Tendo isso em vista, o estudo objetivou identificar o efeito da Estimulação Acústica Binaural Não Periódica em pacientes com diferentes tipos de epilepsia. Assim, foi realizado um estudo piloto com 7 (sete) pacientes com epilepsia refratária a drogas antiepilépticas que testou uma nova modalidade de tratamento alternativo, através de uma estimulação acústica binaural por 12 semanas, mas não foram identificadas mudanças significativas na quantidade de crises epiléticas sofridas pelos pacientes do estudo.

Por ser um estudo piloto, existem poucos estudos que comparem o uso da Estimulação Acústica Binaural Não Periódica com placebo, nenhum sendo na categoria ensaio clínico randomizado duplo cego. No entanto, foram encontrados estudos de características similares ao apresentado neste estudo.

Após os resultados obtidos, não se encontrou diferença significativa no número semanal de crises epiléticas registradas pelos pacientes ao longo do estudo, sendo encontradas durante as 12 semanas as mesmas oscilações de crises registradas antes da intervenção. No entanto, em um estudo de 2022²⁵, foi analisada a caracterização neurofisiológica do efeito da Estimulação Acústica Binaural Não Periódica (EABNP), comparando pacientes com epilepsia refratária e pacientes saudáveis. Nesse estudo, pacientes com epilepsia refratária que foram expostos à EABNP registraram na tomografia eletromagnética cerebral de baixa resolução (sLoreta) um aumento da atividade de corrente cortical de áreas relacionadas a rede de modo padrão (*default network*) quando comparado ao ruído branco, demonstrando assim uma redução de atividades epileptiformes no eletroencefalograma (EEG), bem como, a redução espontânea do número de crises. A diferença entre o resultado encontrado e o estudo aqui apresentado provavelmente decorre da diferença de tamanho amostral, muito menor neste estudo piloto.

Ainda com relação ao efeito das batidas binaurais e a rede de modo padrão, um estudo de 2017 estudou o efeito da estimulação binaural sobre a atividade da rede neural em modo padrão em 6 voluntários, e foram encontrados efeitos com

significância estatística na comparação da distribuição da densidade de corrente entre as condições experimentais em várias regiões do córtex, nas principais bandas de frequência de oscilações neurais²⁴. No entanto, vale ressaltar que nesse estudo, os voluntários não relataram a ocorrência de diagnósticos por um profissional de saúde de patologias neurológicas ou psiquiátricas no histórico pessoal ou familiar, diferentemente dos participantes deste estudo piloto, que utilizou como público alvo os portadores de epilepsia refratária.

Este estudo identificou diferentes efeitos colaterais pelos participantes, desde a percepção de que o som trouxe mais tranquilidade, calma e percepção de diminuição da severidade das crises até cefaleia, aumento na quantidade de crises epiléticas, dor auricular e percepção incômoda do som. Existem alguns estudos que analisaram os efeitos de batidas binaurais, observando achados do eletroencefalograma²⁶, da marcha²⁷ e de cognição e estados mentais¹¹. Eles demonstram que as batidas binaurais podem modificar a conectividade cerebral nas ondas alfa, *theta* e gama²⁶, melhoria da fluência da marcha em pacientes com Doença de Parkinson com menos de 5 anos de diagnóstico com sequelas motoras de leve a moderada²⁷, e que podem melhorar memória, ansiedade e humor¹¹. Embora os resultados sejam confrontantes, a hipótese é de que os pacientes do projeto piloto que notaram melhorias foram os que utilizaram da maneira indicada (30 minutos, 3 vezes ao dia, por 12 semanas).

O presente estudo apresenta algumas limitações. O primeiro deles é o fato de não ser um estudo multicêntrico, pois a base de dados foi montada com base no sistema eletrônico de prontuários de um ambulatório de epilepsia em Salvador. Ainda, por ser um estudo piloto, o número de pacientes que compôs a amostra (7) é considerado baixo. Por isso, os achados desse estudo devem ser interpretados com cautela, já que uma amostra maior teria maior precisão para descrição dos efeitos da estimulação binaural não periódica dentro dessa população.

Outro fator limitante diz respeito a má adesão dos participantes, som descrito como incômodo, vulnerabilidades sociais (menor poder aquisitivo, menor tempo de estudo), biológicas (outras comorbidades de saúde) e psicológicas (transtornos psiquiátricos, como depressão).

7 CONCLUSÃO

Diante do exposto, a EABNP não expressou efeitos significativos na qualidade de vida e na história da doença de pacientes com diferentes tipos de epilepsia, assim, é acatada a hipótese nula de que a Estimulação Acústica Binaural Não Periódica em pacientes com epilepsia refratária não reduz o número de crises epiléticas.

A Estimulação Acústica Binaural Não Periódica apresentou como principais efeitos colaterais cefaleia, aumento na quantidade de crises epiléticas, dor auricular e percepção incômoda do som. Em dois casos os pacientes ao final do estudo trouxeram experiências subjetivas positivas, como a percepção de que o som trouxe mais tranquilidade, calma e diminuição da severidade das crises. A quantidade de crises epiléticas sofridas pelos pacientes durante esse estudo não sofreu diminuição significativa, em que estas foram percebidas com as mesmas oscilações registradas antes do tratamento experimental e em um participante foi notado aumento da frequência das crises.

REFERÊNCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
2. Brasil Neto JP, Takayanagui O. Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. 830–885 p.
3. Louis ED, Mayer S, Rowland LP. Merritt- Tratado de Neurologia. 13a ed. Grupo GEN; 2018. 461 p.
4. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
5. WHO. Epilepsy [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
6. Januário de Lima L, José Ferreira Filho F, de Oliveira Medeiros M, Olímpio Nunes G, do Carmo Andrade Duarte de Farias M. Epidemiologia Da Epilepsia: Distribuição Brasileira E Global Epidemiology of Epilepsy: Brazilian and Global Distribution. 2020;1368–77.
7. Pereira C dos S, Machado PRP, Silva DCB da, Ribeiro RM, Picanço MRS, Braga GLC, et al. Uma revisão acerca da epilepsia: sua epidemiologia no mundo e seu tratamento / A review about epilepsy: its epidemiology in the world and its treatment. *Brazilian J Heal Rev*. 2022;5(3):11046–57.
8. Ethan M. Goldberg and Douglas A. Coulter. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Natl Rev Neurosci*. 2013;14(5):337–349.
9. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurol (English Ed)*. 2015;30(7):439–46.
10. Crespo A, Recuero M, Galvez G, Begoña A. Effect of binaural stimulation on attention and EEG. *Arch Acoust*. 2013;38(4):517–28.
11. Chaieb L, Wilpert EC, Reber TP, Fell J. Auditory beat stimulation and its effects on cognition and mood states. *Front Psychiatry*. 2015;6(MAY):1–9.
12. de Oliveira JC, Medeiros D de C, de Souza e Rezende GH, Moraes MFD, Cota VR. Temporally unstructured electrical stimulation to the amygdala suppresses behavioral chronic seizures of the pilocarpine animal model. Vol. 36, *Epilepsy and Behavior*. 2014. p. 159–64.
13. Fernandes PT, Li LM. Percepção de estigma na epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2006;12(4):207–18.
14. Lucena MM. Efeito Crônico Da Estimulação Acústica Binaural Não Periódica Em Pacientes Com Diferentes Tipos De Epilepsia. UFPE; 2019.

15. Badawy RAB, Harvey AS, Macdonell RAL. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - Part 1. Vol. 16, Journal of Clinical Neuroscience. 2009. p. 485–500.
16. Badawy RAB, Harvey AS, Macdonell RAL. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - Part 2. Vol. 16, Journal of Clinical Neuroscience. 2009. p. 485–500.
17. Afonso TFFP. Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2012.
18. Kang JY, Wu C, Tracy J, Lorenzo M, Evans J, Nei M, et al. Laser interstitial thermal therapy for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. Vol. 57, Epilepsia. 2016. p. 325–34.
19. Skarpaas TL, Jarosiewicz B, Morrell MJ. Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS ® System). Epilepsy Res [Internet]. 2019;153(December 2018):68–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.02.003>
20. Pérez-Carbonell L, Faulkner H, Higgins S, Koutroumanidis M, Leschziner G. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. Pract Neurol. 2020;20(3):189–98.
21. Moreira GA, Neto RM, Ribeiro RG, De Souza Crippa AC. Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature. Rev Paul Pediatr. 2023;41.
22. Kasprzak C. Influence of binaural beats on EEG signal. Acta Phys Pol A. 2011;119(6 A):986–90.
23. Oster G. Auditory beats in the brain. Sci Am. 1973;229(4):94–102.
24. Oliveira CL, De Lira B. Efeito da estimulação Binaural (5 Hz) sobre a atividade da rede neural em modo padrão. UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; 2017.
25. OLIVEIRA, Igor Tchaikovsky Mello de. Caracterização neurofisiológica do efeito da estimulação acústica binaural não- periódica em pacientes epiléticos e controles saudáveis. 2022. Tese (Doutorado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.
26. GAO, X. et al. Analysis of EEG activity in response to binaural beats with different frequencies. International Journal of Psychophysiology, v. 94, n. 3, p. 399–406, dez. 2014.
27. Universidade Federal Do Rio Grande Do Norte Centro De Ciências Da Saúde Programa De Pós-Graduação Em Fisioterapia Estimulação Cerebral Vibro-Acústica Binaural Na Reabilitação Da Marcha De Indivíduos Com Doença De Parkinson Natal -Rn 2020. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/29219/1/Estimulacaocerebralvibro_Medeiros_2020.pdf>. Acesso em: 5 set. 2023.

28. NOVOA, P. C. R. What changes in Research Ethics in Brazil: Resolution no. 466/12 of the National Health Council. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, n. 1, p. vii-vix, mar. 2014.

APÊNDICE A – TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA OS PARTICIPANTES DO PROJETO PILOTO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar como voluntário(a) da pesquisa ***EFEITO CRÔNICO DA ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA BINAURAL NÃO PERIÓDICA EM PACIENTES COM DIFERENTES TIPOS DE EPILEPSIA***, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Marília Marinho de Lucena, residente na Av. Da Engenharia, S/N bairro Cidade Universitária; CEP 52051-120. Contatos: (83) 996544936 e lucenaa.ml@gmail.com. Está sob orientação do Prof. Dr. Marcelo Cairrão de Araújo Rodrigues (81) 9 82069779, e-mail marcelo.carodrigues@ufpe.br.

Leia atentamente este termo e pergunte caso não entenda algo. O(A) Sr.(a) não é obrigado a ficar na pesquisa caso se sinta mal ou simplesmente desista. Solicitamos que permaneça na pesquisa até o final, mas nada será cobrado em caso de desistência. Sua participação na pesquisa é muito importante e será livre de qualquer custo.

Está sendo testada uma nova forma de tratamento para epilepsia baseada num som e busca-se pacientes com epilepsia refratária, ou seja, que apresentam crises mesmo tomando todos os medicamentos.

Só podem participar da pesquisa: pessoas de faixa etária entre 18 e 60 anos, pessoas com epilepsia refratária, mas que não tenham infecções, tumores na cabeça ou histórico de trauma (batidas fortes ou quedas envolvendo a cabeça).

Se o(a) Sr. (a) aceitar participar desse Projeto, será enviado ao seu celular um aplicativo. Ao abri-lo, ele vai solicitar seus dados (nome, cpf, endereço etc) e vai perguntar se o(a) Sr.(a) teve alguma crise hoje. Após o cadastro, o(a) Sr. (a) então será instruído a colocar seus fones de ouvido e escutar por 30 minutos um som 3 vezes ao dia. É recomendado ouvir entre 30 a 40% do volume do aparelho: o volume não pode ser muito intenso. O tempo total do protocolo será de 12 semanas e a equipe vai sempre entrar em contato com o(a) Sr.(a) para saber se está tudo bem. Toda vez que o(a) Sr.(a) abrir o aplicativo, anote nele se houve alguma crise.

ABAIXO SEGUEM MAIS DETALHES DA PESQUISA, PARA SEU CONHECIMENTO.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Motivação: Esta pesquisa visa criar uma nova técnica não-invasiva para auxiliar no tratamento de epilepsia aos pacientes que não respondam aos tratamentos com remédios. Esta pesquisa está estudando como funciona um som com propriedades anti-epilépticas nos diferentes tipos de epilepsia.

Procedimentos: Esta pesquisa envolve pacientes refratários. Avisamos aos pacientes que, caso seja comprovada eficácia do som no tratamento da epilepsia, todos receberão gratuitamente este som mesmo após o término do estudo.

RISCOS. R1: Ao colocar seus dados no formulário online o(a) Sr.(a) fica sempre vulnerável que eles sejam roubados, embora utilizemos o sistema da Google que apresenta segurança. Depois da pesquisa esses dados serão arquivados fora da internet, sob a guarda do pesquisador por 5 anos. R2: se o(a) Sr.(a) ouvir o som muito alto, pode acabar tendo lesões auditivas no futuro, portanto tome cuidado para não exagerar na altura. O som deve ser escutado, mas não deverá ser muito alto.

BENEFÍCIOS: B1: O(a) Sr.(a) receberá um som que pode talvez melhorar sua epilepsia e, no futuro, te ajudar a reduzir os remédios que toma. B2: O(a) Sr.(a) estará ajudando para que os cientistas e médicos descubram como tratar melhor a epilepsia. Seus dados serão sigilosos (seu nome nunca será revelado), mas contribuirão para a escrita de comunicações científicas, aulas e palestras; B3. O(a) Sr.(a) será acompanhado(a) por pessoas da equipe de pesquisa para ver se está se sentindo bem. Em caso de algum problema de saúde, o(a) Sr.(a) receberá as instruções para encaminhamento ao sistema de saúde. B4. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa como os diários de crises, questionários e exames de Eletroencefalograma ficarão armazenados em arquivo pessoal dos pesquisadores responsáveis nos endereços acima informados, pelo período de no mínimo 5 anos. Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

O(a) Sr.(a) pode deixar a pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou constrangimento. Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, o(a) Sr.(a) poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida Engenheiros/n-1º Andar, sala 4-Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 e-mail: cepccs@ufpe.br**

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, __, portador(a) do CPF _____, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo *EFEITO CRÔNICO DA ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA BINAURAL NÃO PERIÓDICA EM PACIENTES COM DIFERENTES TIPOS DE EPILEPSIA* como voluntário(a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Local e data _____

Assinatura do participante _____

APÊNDICE C- PLANILHA UTILIZADA PARA PREENCHIMENTO DE DADOS SEMANA A SEMANA

MODELO COLETA DE DADOS PROJETO PILOTO ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA

Nome da Paciente:

Semana 1

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 2

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 3

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 4

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 5

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 6

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 7

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 8

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 9

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 10

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 11

Número de crises:

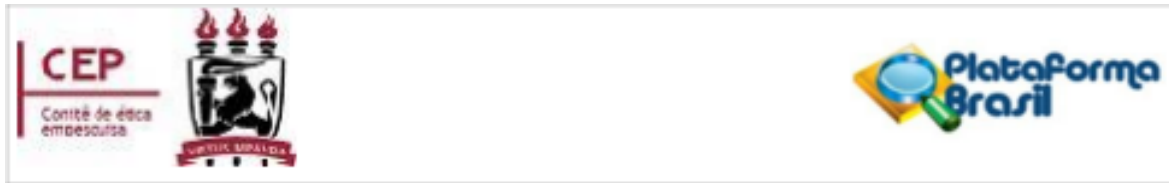
Apresentou alguma intercorrência médica?

Semana 12

Número de crises:

Apresentou alguma intercorrência médica?

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITO CRÔNICO DA ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA BINAURAL NÃO PERIÓDICA EM PACIENTES COM DIFERENTES TIPOS DE EPILEPSIA

Pesquisador: MARILIA MARINHO DE LUCENA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 21916719.5.0000.5208

Instituição Proponente: Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

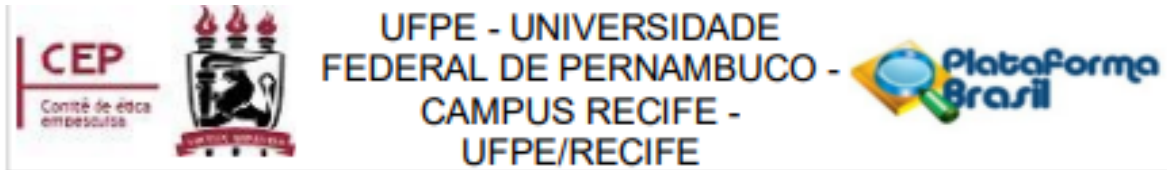
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.450.119

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa da aluna Marília Marinho de Lucena, do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, cuja finalidade é a obtenção do título de Doutora em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Orientador Prof. Dr. Marcelo Cairrão de Araújo Rodrigues e Co-orientador Pro. Dr. Wellington Pinheiro dos Santos. O objetivo do estudo é analisar o efeito crônico da estimulação acústica binaural não periódica em pacientes com diferentes tipos de epilepsia. Constitui um método alternativo para controle da epilepsia refratária, fundamentado em estudos preliminares que demonstraram a efetividade desta estimulação na redução atividades epiléptiformes no traçado eletroencefalográfico.

Trata-se de uma pesquisa do tipo aplicada, experimental, quantitativa, descritiva, exploratória e transversal, conduzida através de ensaio clínico controlado, randomizado e duplo cego que incluirá 60 pacientes entre 18 e 60 anos, ambos os sexos, portadores de epilepsia refratária e recrutados no ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas. A coleta de dados ocorrerá no período de novembro de 2019 a outubro de 2021 no Laboratório de Neurodinâmica, Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE.



Continuação do Parecer: 4.450.119

Na sequência de procedimentos os voluntários responderão a um questionário de identificação e qualidade de vida e preencherá um Diário de Crises durante os 30 dias que antecederem o início do estudo. Após esse período, retorna à unidade de pesquisa para realizar um EEG basal e receberá fones de ouvido para iniciar a EABNP por 20 minutos, seguido de um EEG pós intervenção. A intervenção terá uma duração de 30 dias, devendo os voluntários realizarem a escuta do som por 30 minutos a cada 24 horas e o registro no diário de crises (assinalar questões relacionadas à ocorrência, tipo, duração e hora das crises epiléticas). Esta fase será monitorada diariamente pelos pesquisadores. Concluído essa etapa os voluntários retornarão ao laboratório para realização de mais um EEG e preenchimento do questionário de qualidade de vida. Os pesquisadores estimam que a EABNP será eficaz mesmo em diferentes tipos de epilepsia e que a pesquisa contribuirá para a padronização de uma nova forma não-farmacológica para controle de epilepsia.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

Investigar o efeito crônico da EABNP no cérebro de pacientes com diferentes tipos de epilepsia, segundo critérios da ILAE (2017).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a atividade epileptiforme através de EEG em pacientes com epilepsia focal e generalizada submetidos à intervenção crônica (01 mês) da EABNP;
- Analisar as características do sinal de EEG em pacientes epiléticos, com LORETA e sincronização de fase, antes e após a EABNP;
- Investigar a influência da EABNP na frequência e intensidade das crises;
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes epiléticos antes e após 30 dias de EABNP

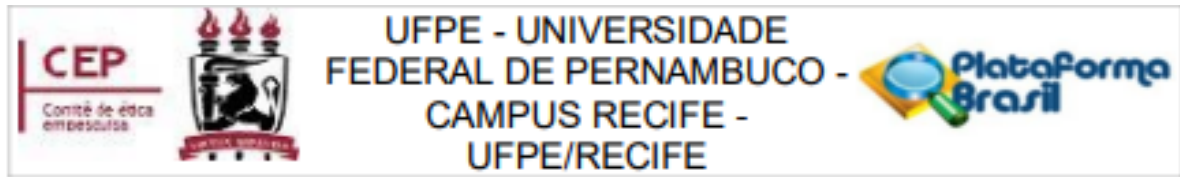
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Desconforto pela estimulação acústica; reação dérmica causada pelo gel de eletroencefalografia e constrangimento pela resposta aos questionários. Desenvolvimento de crises durante os procedimentos da pesquisa.

Benefícios:

Os voluntários terão a oportunidade de realizar exames de eletroencefalograma para uma melhor caracterização das crises e sua gravidade. Em caso de boa resposta ao tratamento experimental o paciente poderá ter este som instalado em seu celular, para que continue utilizando após o



Continuação do Parecer: 4.450.119

término da pesquisa. A comunidade científica e clínica também poderá ser beneficiada com o desenvolvimento de uma nova forma não farmacológica para controle de epilepsia refratária.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um importante estudo cujos resultados poderão contribuir para disponibilizar um método não invasivo nem farmacológico que venha a se incorporar ao tratamento e controle da epilepsia, principalmente nos casos refratários aos medicamentos tradicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto preenchida de forma adequada;

TCLE redigido em linguagem clara e de fácil compreensão pelos voluntários;

Cronograma estima a coleta de dados para o período de novembro de 2019 a outubro de 2021, estando condicionado a aprovação pelo CEP para que seja iniciado;

Orçamento estimado em R\$ 180.617,90, incluído um aparelho de EEG já adquirido pelo laboratório através do projeto FACEPE no valor de R\$ 180.000,00. Demais valores destinados a despesas com material de escritório e aquisição de fones de ouvido. (necessita fazer correção do total no orçamento por estar registrado o valor de R\$180.169,15);

Curriculum vitae do pesquisador principal e equipe na plataforma lattes;

Cartas de anuência do Serviço de Neurologia e Laboratório de Neurodinâmica do HC anexadas;

Recomendações:

Sem Recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

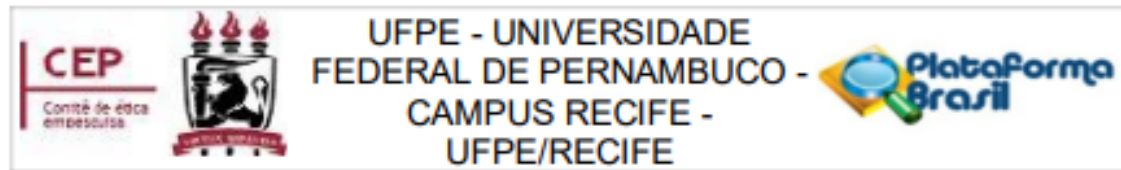
Sem Pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto,



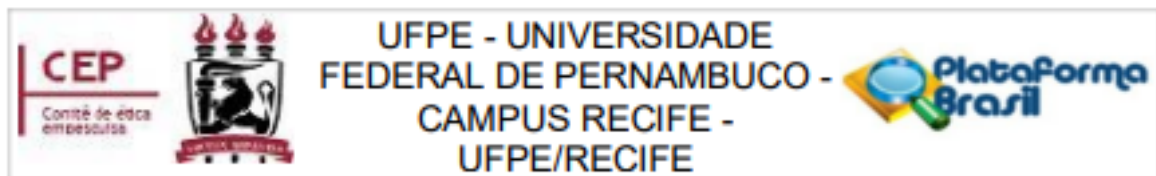
Continuação do Parecer: 4.450.119

identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1671990_E1.pdf	27/11/2020 16:38:48		Aceito
Outros	ADENDOprometo.pdf	27/11/2020 16:36:32	Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleATUALIZ27NOV2020.pdf	27/11/2020 16:35:32	Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues	Aceito
Brochura Pesquisa	projetodetalhadoATUALIZ27NOV2020.pdf	27/11/2020 16:35:07	Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAATUALIZ27NOV2020.pdf	27/11/2020 16:34:32	Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	05/12/2019 19:08:49	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_AS_PENDENCIAS.docx	05/12/2019 19:08:18	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	25/09/2019 12:23:34	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	25/09/2019 12:19:55	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Outros	lattes_maira.pdf	27/08/2019 14:14:56	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Outros	lattes_maria.pdf	27/08/2019	MARILIA MARINHO	Aceito



Continuação do Parecer: 4.450.119

Outros	lattes_maria.pdf	14:13:54	DE LUCENA	Aceito
Outros	lattes_wellington.pdf	27/08/2019 14:13:07	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Outros	lattes_marcelo.pdf	27/08/2019 14:12:43	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Outros	lattes_igor.pdf	27/08/2019 14:12:16	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Outros	lattes_marilia.pdf	27/08/2019 14:11:55	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Outros	termo_de_confidencialidade.pdf	27/08/2019 14:10:31	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_de_anuencia_HC.pdf	27/08/2019 14:09:38	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_anuencia_infraestrutura.pdf	27/08/2019 14:09:17	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_vinculo.pdf	27/08/2019 14:08:44	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	27/08/2019 14:07:04	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	27/08/2019 14:05:25	MARILIA MARINHO DE LUCENA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 09 de Dezembro de 2020

Assinado por:

Gisele Cristina Sena da Silva
(Coordenador(a))