

Nome do Pesquisador Principal (PI)	PEDRO COUGO
E-Mail do Pesquisador Principal (PI)	cougo.pedro@gmail.com
Instituição de vínculo do Pesquisador	⊗ Hospital Samaritano Barra da Tijuca

Projeto

Record ID	14
Registro do Edital	142023
Título do Projeto	
Correlatos clínicos e de neuroimagem de alterações sutis de sinal na substância branca aparentemente normal em pacientes com AVC isquêmico	
Área de conhecimento:	Neurologia e Psiquiatria
Instituição pública parceira de ensino e pesquisa:	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP
Qual o perfil do participante de pesquisa?	<input checked="" type="checkbox"/> internados
Tipo de estudo	<input checked="" type="checkbox"/> Observacional
Este projeto já possui financiamento ?	<input checked="" type="checkbox"/> não
Valor solicitado (R\$ - Até R\$ 50.000,00)	48780 (APENAS NÚMEROS)
O estudo será randomizado?	<input checked="" type="checkbox"/> Não
O estudo será multicentrico?	<input checked="" type="checkbox"/> Não
O estudo é internacional?	<input checked="" type="checkbox"/> Não

Introdução

A leucoaraiose é um marcador de neuroimagem caracterizada por hipersinal conspícuo em sequências de ressonância magnética (RM) ponderada em T2, especialmente na sequência FLAIR, com distribuição típica nas regiões periventriculares e subcorticais. Historicamente, a presença deste marcador têm sido relacionada à presença de microangiopatia cerebral, e constitui um dos achados mais comuns na prática clínica no auxílio ao diagnóstico de doença microvascular cerebral, seja no contexto do acidente vascular cerebral (AVC), seja no contexto de declínio cognitivo vascular. A presença e a gravidade da leucoaraiose demonstraram estar relacionadas a risco de AVC, demência, e de mortalidade no longo prazo. Além disso, estudos em pacientes com AVC isquêmico agudo mostram que a gravidade da leucoaraiose está relacionada a maior perda tecidual cerebral e a piores desfechos funcionais no longo prazo.

Estudos apontam, por outro lado, que a substância branca cerebral aparentemente normal - sem leucoaraiose - já apresenta alterações microestruturais precoces relacionadas ao grau de leucoaraiose. Estudos com imagem por tensor de difusão (DTI) mostram que o padrão encontrado nas regiões de leucoaraiose, de aumento na difusividade média e redução da anisotropia fracional, são encontradas em menor grau na substância branca cerebral normal, alterações estas mais pronunciadas quanto maior o volume de leucoaraiose. Outros estudos com imagem ponderadas para perfusão (PWI) mostram que quanto maior o volume de leucoaraiose, maior o realce por gadolínio na substância branca aparentemente normal, sinalizando a presença de quebra de barreira hematoencefálica. Assim, existe um processo cerebral global de dano microestrutural que provavelmente antecede a presença da leucoaraiose aparente. A presença de tais marcadores precoces oferece uma janela de oportunidade de identificação de alvos de diagnóstico e tratamento anteriores à formação de dano cerebral avançado.

Em um estudo conduzido na nossa instituição com pacientes com AVC isquêmico, demonstramos porém que estas alterações precoces podem ser identificadas não somente em técnicas complementares de RM, mas também na própria sequência FLAIR. Neste estudo, medimos a intensidade de sinal em FLAIR na substância branca aparentemente normal (FLAIR-SBAN) pacientes internados por AVC agudo, e observamos que quanto maior o volume de leucoaraiose, maior o FLAIR-SBAN. Curiosamente, esta correlação foi observada não somente nas bordas das regiões de leucoaraiose, mas de forma consistente em toda a substância branca estudada. Uma hipótese levantada pelo estudo é de que estas alterações sutis de sinal podem ter relação com o grau prévio de quebra de barreira hematoencefálica e com dano microestrutural cerebral subjacente. Neste caso, este marcador poderia estar relacionado a evolução da isquemia aguda e com o desfecho clínico do AVC agudo. O estudo porém, por ser retrospectivo, não pode explorar estas relações.

Justificativa do estudo

Propomos com este estudo a caracterização de mudanças sutis de intensidade de sinal cerebral (subtle white matter intensity changes, SWICH) como um novo marcador de dano microestrutural cerebral precoce em RM. Para este fim, almejamos observar a correlação destas alterações sutis com outros marcadores de dano microestrutural e com desfechos clínicos e teciduais no AVC isquêmico agudo. A caracterização clínica e de imagem deste marcador poderá oferecer uma janela oportunidade de diagnóstico precoce da evolução da microangiopatia cerebral.

Hipótese Principal do Estudo

A substância branca cerebral aparentemente normal apresenta alterações sutis de sinal em FLAIR que estão correlacionadas a marcadores de quebra de barreira hematoencefálica e de dano microestrutural da substância branca, com marcadores de evolução da isquemia aguda, e com desfechos clínicos.

Objetivos gerais e específicos

O objetivo geral do estudo será de estudar a correlação entre a intensidade de sinal na substância branca aparentemente normal em FLAIR (FLAIR-SBAN), marcadores consagrados de dano cerebral crônico microestrutural, marcadores de evolução da isquemia aguda, e desfechos clínicos de curto e longo prazo. Os objetivos específicos são:

1. Estudar a correlação de FLAIR-SBAN com os valores de difusividade média e anisotropia fracional em sequência de DTI na SBAN.
2. Estudar a correlação de FLAIR-SBAN com o valor K2 de permeabilidade capilar em sequência de PWI na SBAN.
3. Estudar a correlação de FLAIR-SBAN com o valor de coeficiente de difusão na sequência de ADC na região isquêmica cerebral aguda.
4. Estudar a correlação de FLAIR-SBAN com o valor de intensidade de sinal em FLAIR na região isquêmica cerebral aguda.
5. Estudar a correlação de FLAIR-SBAN com a gravidade clínica expressa na escala NIHSS na fase aguda e na alta hospitalar.
6. Estudar a correlação de FLAIR-SBAN com o desfecho funcional expresso na escala modificada de Rankin 3 meses após o AVC.

Metodologia

Propomos um estudo observacional, prospectivo, de centro único, que irá recrutar pacientes admitidos com diagnóstico de AVC isquêmico agudo, e que tenham realizado RM em até 48 horas do início dos sintomas. Os pacientes ou representantes legais serão abordados para consentimento informado e participação no estudo. Dados clínicos de história médica e farmacológica prévia, bem como dados relativos ao tratamento hospitalar, serão coletados prospectivamente por entrevista e análise de prontuário. Os pacientes serão seguidos durante a internação, e o desfecho de longo prazo será obtido por telefonema. Os dados clínicos serão registrados em CRF institucional na plataforma REDCap.

O pós-processamento de imagens será realizado por investigador cego para os dados clínicos, e com supervisão por colaborador de instituição parceira (Martinos Center for Biomedical Imaging). A imagem de RM da admissão hospitalar será obtida para análise e convertida em formato MINC para pós-processamento. A segmentação da leucoaraiose será realizada por método semiautomatizado com delineamento manual na sequência FLAIR e limitação de intensidade de sinal para seis desvios padrão acima da média da intensidade na região do esplênio do corpo caloso. A segmentação da região isquêmica aguda será realizada por método semiautomatizado, com delineamento manual na sequência de DWI e dicotomização de imagem pelo método de Otsu. A região de substância branca será obtida por correção das imagens ao mapa probabilístico ICBM 152 com método linear e não-linear, utilizando um corte probabilístico de 95%. A região de leucoaraiose será subtraída da região substância branca para obtenção da região de substância branca aparentemente normal (SBAN). Da região de SBAN, serão extraídos valores médios normalizados de intensidade de sinal em FLAIR (FLAIR-SBAN), de difusividade média e anisotropia fracional da sequência DTI (DM-DTI e AF-DTI) e de coeficiente K2 da sequência PWI. Da região cerebral isquêmica aguda, serão extraídos valores médios de coeficiente de difusão da sequência ADC e de intensidade de sinal normalizada em FLAIR (FLAIR-ISQ). Para todas as análises de SBAN, somente serão extraídos valores do hemifério contralateral à isquemia aguda, ou bilateral no caso de isquemia na fossa posterior.

Critérios de elegibilidade

Serão elegíveis pacientes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de AVC isquêmico agudo, e que tenham realizado imagem de RM em até 48 horas de início dos sintomas, incluindo necessariamente as sequências de FLAIR, DWI, ADC, DTI, PWI, e uma sequência T1 ou T2.

Visitas e Procedimentos do estudo (caso não se aplique, escrever N/A)

Após obtenção de termo de consentimento e recrutamento, os pacientes serão avaliados presencialmente na admissão hospitalar, na alta hospitalar, e por telefone após 3 meses do evento. Na avaliação de admissão, serão obtidas informações sobre histórico médico prévio, histórico farmacológico prévio, e pontuação na escala NIHSS na admissão. Na alta hospitalar, serão obtidas informações sobre tratamentos clínicos realizados durante a internação, complicações clínicas, e pontuação na escala NIHSS na alta hospitalar. No telefonema de três meses, será realizada entrevista para pontuação na escala de Rankin modificada. Os exames de ressonância magnética terão sido realizadas conforme protocolo de cuidado clínico da instituição, e não serão adquiridas como procedimento do estudo.

Tamanho da amostra

Com base no número anual aproximado de 140 pacientes admitidos por AVC por ano na instituição, fazemos uma estimativa conservadora de uma amostra de 80 pacientes recrutados no período do estudo.

Análise estatística

A análise estatística será realizada por investigador independente de instituição parceira (Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP). O plano estatístico será constituído por análise univariada da relação entre o valor FLAIR-SBAN (variável dependente) e os demais valores de RM, características clínicas, escore NIHSS, e escore de Rankin modificado, utilizando testes paramétricos e não-paramétricos, conforme apropriado. O volume de leucoaraiose será analisado como variável independente em quartis de volume. Variáveis independentes relacionados ao valor FLAIR-SBAN serão incluídos em modelos de regressão multivariada para determinação de variáveis independentemente relacionadas ao valor FLAIR-SBAN.

Cronograma

1. Recrutamento: primeiro ao décimo mês de estudo.
2. Pós-processamento de imagens: primeiro ao décimo mês de estudo.
3. Análise estatística: décimo primeiro mês de estudo.
4. Elaboração de manuscrito para publicação: décimo-segundo mês de estudo.

Veja aqui o anexo II do EDITAL 01-2023-02 antes de preencher o Orçamento

[Attachment: "Anexo II Instituto Americas Edital 012023-02.pdf"]

Orçamento

O estudo será orçado com base em procedimentos do estudo, incluindo: visitas de recrutamento, alta hospitalar e telefonema de 3 meses; aquisição e conversão de imagens; pós-processamento de imagens; análise estatística. Além disso, incluímos no orçamento suporte para apresentação do trabalho em congresso e para taxas de publicação.

Estimamos um custo de R\$ 80,00 por hora para as visitas clínicas e aquisição de imagens, e R\$ 120,00 por hora de pós-processamento de imagens e por hora de análise estatística. Os valores parciais e totais estão especificados na tabela abaixo. Valores para custos com congresso e publicação foram estimados.

- Visita de recrutamento: R\$ 80,00/hora; 1 hora/paciente, 80 pacientes, total de R\$ 6.400,00.
- Visita de alta hospitalar: R\$ 80,00/hora; 1 hora/paciente; 80 pacientes; total de R\$ 6.400,00.
- Aquisição e conversão de imagens: R\$ 80,00; 0,5 hora/paciente; 80 pacientes; total de R\$ 6.400,00.
- Pós-processamento de imagens: R\$ 120,00/hora; 2 horas/paciente; 80 pacientes; total de R\$ 19.200,00.
- Análise estatística: R\$ 120,00/hora; estimativa de 24 horas para todo o estudo; total de R\$ 2.880,00.
- Suporte para apresentação em congresso: R\$ 2.500,00.
- Suporte para taxa de publicação: R\$ 5.000,00.
- Total orçado: R\$ 48,780,00.

A execução orçamentária será feita conforme recrutamento e realização dos procedimentos, pagos ao investigador ou sub-investigador responsável pela realização do procedimento. O pagamento pela análise estatística será realizado na conclusão do estudo.

Data da Solicitação

27-06-2023