

Projeto de Pesquisa:

EXERCÍCIOS RESISTIDOS COM OCLUSÃO PARCIAL DE FLUXO SANGUÍNEO ASSOCIADOS À ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA PARA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA: ESTUDO QUASE EXPERIMENTAL

Informações Preliminares**Responsável Principal**

CPF/Documento: 006.989.609-71	Nome: JEAN MARCOS DE SOUZA
Telefone: 11981082698	E-mail: jean.souza.md@gmail.com

Instituição Proponente

CNPJ:	Nome da Instituição: Hospital de Clínicas da UNICAMP
-------	--

É um estudo internacional? Não

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
147.991.757-50	LEONARDO CARLINI DE MORAES BATISTA
066.542.019-65	Caroline Baschiroto Orbem
078.725.754-00	EUNICE FRAGOSO MARTINS

Área de Estudo**Grandes Áreas do Conhecimento**

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo

- Clínico

Título Público da Pesquisa: EXERCÍCIOS RESISTIDOS COM OCLUSÃO PARCIAL DE FLUXO SANGUÍNEO ASSOCIADOS À ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA PARA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA: ESTUDO QUASE EXPERIMENTAL

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
006.989.609-71	JEAN MARCOS DE SOUZA	11981082698	jean.souza.md@gmail.com

Contato Científico: JEAN MARCOS DE SOUZA

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema

Neuropatias Diabéticas

Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
G63.2	Polineuropatia diabetica (E10-E14+ com quarto caractere comum .4)

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C10.668.829.300	Neuropatias Diabéticas

Descritores Específicos para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
R52.1	Dor cronica intratavel

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C23.888.592.612.274	Dor crônica

Tipo de Intervenção: Experimental

Natureza da Intervenção

- Dispositivo

Descritores da Intervenção

Lista de DECS

Código DECS	Descrição DECS
G11.427.410.698.277	Exercício físico
E02.331.750	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
E02.926	Oclusão terapêutica

Fase

- Fase 2/3

Desenho:

Trata-se de um ensaio clínico não controlado (quase experimental) cuja amostra são pacientes com dor neuropática em membros inferiores (MMII) associada à neuropatia diabética. Esses pacientes serão submetidos a um protocolo de intervenção de 12 semanas, que consiste em duas sessões semanais de treinamento de baixa intensidade associado à estimulação elétrica transcraniana e à restrição parcial de fluxo sanguíneo. Antes e após a intervenção, os participantes serão avaliados quanto a testes de força (pico isométrico dos flexores plantares e dorsiflexores), avaliação de mobilidade funcional, exame neurológico, questionários de diferentes escalas de dor e biópsia de pele. As pontuações pré e pós-intervenção serão analisadas buscando diferenças na dor neuropática, funcionalidade e inervação sensitiva.

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
43.828.151/0001-45	FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO			Institucional Secundário

Palavra Chave

Palavra-chave

Neuropatia diabética

Dor crônica

Exercício físico
Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
Oclusão terapêutica

Detalhamento do Estudo

Resumo:

INTRODUÇÃO. O diabetes mellitus (DM) é uma das doenças crônicas mais comuns do mundo. Cerca da metade dos pacientes com DM evolui, após alguns anos de doença desconhecida ou mal controlada, com neuropatia diabética. Além dos problemas cutâneos e articulares da neuropatia, a presença de dor neuropática é muito comum nesses pacientes e se apresenta como um grande desafio clínico, pois as terapias não apresentam resposta satisfatória e ou apresentam limitantes efeitos colaterais. Exercícios físicos são importantes como terapia nessa condição, mas muitos pacientes não conseguem realiza-los por dor ou limitação. Este estudo visa avaliar se a combinação de exercícios resistidos de baixa intensidade associados à restrição parcial de fluxo sanguíneo (RFS) e estimulação elétrica transcraniana (tDCS) é segura e capaz de produzir alívio sintomático. **OBJETIVO.** Primariamente, avaliar se, em pacientes com dor neuropática por neuropatia diabética, o protocolo produz alívio da dor neuropática medida pelo questionário de dor de McGill (MPQ). Secundariamente, objetiva-se avaliar se é seguro e produz melhorias não só em outras escalas de dor neuropática, mas, também, em testes funcionais de desempenho muscular e na quantidade de fibras finas cutâneas. **METODOLOGIA.** Pacientes seguidos no ambulatório de Clínica Médica do HC-Unicamp com neuropatia diabética serão convidados a participar do estudo. A intervenção envolve doze semanas de treinamento resistido associado a RFS e tDCS, realizados no HC, duas vezes por semana, sob supervisão. Para a RFS, manguitos acoplados em posição proximal nas pernas serão insuflados até a obtenção de 50% de pressão de oclusão da artéria poplítea. A restrição será mantida ininterruptamente e ou seja, por 20 minutos e durante todos os treinos. Para o tDCS, eletrodos serão posicionados no córtex motor primário e região supraorbital contralateral. A estimulação será anodal, com carga de 2mA, por 20 minutos, mantidos durante todo o treino. Antes e após o protocolo, os participantes responderão questionários voltados à quantificação de dor neuropática, terão sua força de pico isométrica medida nos flexores plantares e dorsiflexores, farão um teste timed-up-and-go e farão uma biópsia de pele para contagem de fibras finas. Todos os resultados pré e pós serão comparados para busca de diferenças estatisticamente significativas.

Introdução:

A diabetes protagoniza a maior epidemia global do século XXI(1), acometendo cerca de 10,5% dos adultos entre 20 e 79 anos, além de crescer anualmente em taxas insustentáveis(2). Consequente da alta prevalência de diabetes, há também uma alta incidência concomitante (~50% entre os pacientes diabéticos(3, 4)) de sua complicação microvascular mais comum: a neuropatia diabética(5). A neuropatia diabética (ND), conceituada aqui como sinônimo de sua manifestação mais recorrente e polineuropatia simétrica distal, é caracterizada como uma desordem neurodegenerativa do sistema nervoso periférico, que se apresenta em padrão de meias e luvas com perda de função sensorial, autonômica e, mais tardiamente e em menor extensão, motora(6). Essa condição está fortemente associada à dor neuropática (DN), definida como uma dor causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial(7), que por sua vez está presente em ~34% dos pacientes com ND(8). As diversas origens descritas para a DN envolvem, principalmente, hiperexcitabilidade neuronal(9), sensibilização por citocinas pró-inflamatórias(10), sensibilização central(11), alterações microgliais(12, 13), desregulação no sistema inibitório descendente(14) e disfunção conectiva entre centros cerebrais superiores(15). Dentre os diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na diabetes, para além do componente metabólico principal e a hiperglicemia, as disfunções vasculares desempenham papel central no desenvolvimento de morbidades e na mortalidade associada à doença(16, 17). A ND, portanto, não foge a esse padrão, de forma a se relacionar diretamente com a disfunção microvascular(18), manifestando um desequilíbrio tanto estrutural quanto funcional. Estruturalmente, ocorre redução da espessura da parede, redução de lúmen, espessamento da membrana basal(19) e aumento de densidade capilar no endoneuro (como mecanismo compensatório à hipoperfusão)(20). A nível funcional, sucede-se desregulação da permeabilidade do vaso, prejuízo de resposta vasodilatadora ao óxido nítrico e à prostaciclina, e exacerbação de resposta vasoconstritora à endotelina pelo aumento de sua concentração plasmática(21). Em conjunto, essas condições promovem isquemia prolongada do tecido nervoso periférico, resultando em hipóxia e consequente degeneração neuronal(22, 23), lesão responsável pela DN desses pacientes(8). Tendo como panorama a relação da deficiência vascular com a neuropatia diabética e, portanto, com o desenvolvimento de DN e de outras condições debilitantes, a terapia baseada no estímulo à angiogênese parece uma alternativa adjuvante de bastante impacto no tratamento e na prevenção de tais desfechos da diabetes(6). A atividade física é um método bem descrito de melhora da vascularização(24), no entanto, como a intensidade do treinamento é um fator limitante e o treinamento de alta intensidade não é viável para muitos indivíduos com deficiência vascular ou com outras comorbidades comumente associadas à diabetes, o exercício sob restrição de fluxo sanguíneo (RFS) emerge como uma opção terapêutica eficiente para manter o alto nível de estímulo à angiogênese valendo-se apenas de exercícios de baixa intensidade(25, 26). Essa modalidade de exercício promove neovascularização de forma responsiva à hipóxia por meio do estímulo substancial à expressão não somente do RNA mensageiro (RNAm) responsável por codificar o fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), mas também dos RNAm responsáveis por codificar alguns dos receptores desse fator (KDR)(27). Além disso, a hipóxia atua induzindo a modulação química de moléculas que regulam ambos os processos de expressão (HIF-1)(27). O exercício físico é um potente ativador do córtex motor e essa ativação é responsável por promover diferentes reações centrais que induzem analgesia por meio da modulação da percepção da dor e estímulo à via descendente de analgesia(28) (benefício já relatado para DN)(29). Dentre os reflexos centrais, há uma notável ativação inicial de núcleos talâmicos que desencadeiam uma cascata de eventos sinápticos em estruturas fortemente relacionadas à dor, como córtex cingulado anterior, substância cinzenta periaquedutal e córtex insular(30, 31). Ademais, é relatado que o exercício também atua melhorando as funções nervosas e a mobilidade funcional, além de reduzir o nível de disfunção sensorial, sintomas muito associados à ND(32). Uma forma de modular a ativação cortical motora com o intuito de reduzir o limiar de estímulo necessário para ativar as vias de alívio da dor é utilizando estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC / tDCS)(33). Essa técnica não induz potenciais de ação nos neurônios, mas regula o potencial de repouso dos axônios, o que altera a excitabilidade endógena dos circuitos neuronais(34, 35). Com base nisso, o uso do tDCS para produzir uma regulação positiva no córtex motor primário (M1) promove a despolarização dos neurônios dessa área, de modo a facilitar o disparo de potenciais de ação(34). Assim, a ativação de M1 é aumentada e, consequentemente, as vias de analgesia supracitadas são induzidas(33), efeito que perdura por tempo relativamente prolongado após uma última estimulação(36). Combinar esse contexto com o estímulo endógeno próprio do córtex motor decorrente do exercício, parece uma forma de hiperativar M1 e suscitar um potente alívio da dor(37). Fundamentada no conhecimento referido e apoiada no fato de que a eficácia das terapias atuais para ND é altamente variável(38, 39), a presente pesquisa visa preencher uma lacuna na literatura ao avaliar os efeitos da utilização conjunta da modulação cortical por tDCS combinada com exercício físico sob restrição de fluxo sanguíneo em pacientes com neuropatia diabética. Dado que o exercício sob RFS beneficia a vascularização em indivíduos saudáveis, ponderamos que, possivelmente, a angiogênese também será estimulada em indivíduos com ND, de forma a atingir vias relevantes do mecanismo de patogênese associado à própria ND e à ocorrência de DN. Não somente, como o exercício combinado com estimulação cortical tem evidências de impacto na redução da DN, colocamos a atividade física como uma possibilidade de interseção prática entre

essas duas prováveis vias de melhora desse sintoma, recorrendo ao tDCS e à RFS para tal.

Hipótese:

Estimamos que a combinação de exercícios resistidos com RFS e tDCS produzirá redução de dor neuropática e aumento da capacidade funcional em pacientes com neuropatia diabética de membros inferiores.

Objetivo Primário:

Avaliar se o protocolo é seguro e promove redução da dor neuropática (através da escala de dor McGill Pain Questionnaire, versão brasileira);

Objetivo Secundário:

Avaliar se o protocolo produz:- Melhora da dor neuropática por outras escalas (Instrumento de Rastreamento de Neuropatia de Michigan, versão brasileira, Neuropathic Pain Symptoms Inventory, versão brasileira, Pain Quality Assessment Questionnaire, versão brasileira e Escore de Sintomas Neuropáticos (ESN);- Melhora da força muscular (medida por força de pico isométrico em componentes extensores e flexores das pernas);- Melhora da funcionalidade muscular (medida pelo teste timed-up-and-go);- Melhora da densidade de fibras finas cutâneas (medida por biópsia cutânea e imuno-histoquímica).

Metodologia Proposta:

Pacientes com neuropatia diabética definida pelo questionário Douleur Neuropathique 4 serão convidados a realizar 12 semanas de treinamento, duas vezes por semana, composto por exercício físico resistido de baixa intensidade para os membros inferiores associado à estimulação elétrica transcraniana e restrição parcial de fluxo sanguíneo aos membros inferiores. No período pré e pós intervenção, parâmetros relacionados à intensidade da dor, força, funcionalidade muscular e inervação cutânea serão avaliados e comparados.

Critério de Inclusão:

1) Diabetes mellitus (DM) tipo I ou tipo II confirmada (há pelo menos 5 anos para DM I) conforme os critérios diagnósticos da American Diabetes Association (ADA)(49); 2) ambos os sexos; 3) maiores de 18 anos; 4) dor em padrão distal-proximal nos MMII (padrão de meias)

Critério de Exclusão:

1) implantes metálicos próximos à região de estimulação; 2) doenças neurológicas e/ou neuropsiquiátricas descompensadas (exceto pela ND); 3) histórico de doenças epiléticas familiares com herança monogênica; 4) histórico pessoal de epilepsia, ainda que tratada e compensada; 5) uso de drogas ilícitas; 6) implante de estimuladores elétricos (exemplo: marca-passo); 7) histórico de acidente vascular cerebral (AVC); 8) perturbação cognitiva e/ou de consciência que impeçam a compreensão dos questionários; 9) gravidez ou puerpério; 10) manipulação cefálica prévia com instrumentação no caminho dos eletrodos; 11) tumor cerebral atual; 12) doenças inflamatórias dermatológicas na região cefálica descompensadas, que impeçam o acoplamento dos eletrodos; 13) anormalidades motoras que impeçam a realização do protocolo de exercícios; 14) anemia falciforme; 15) obstrução macrovascular significativa, com alteração de pulsos periféricos, sintomas de claudicação ou doença venosa graus 5 ou 6(50); 16) fistula arteriovenosa nos MMII; 17) distúrbios de coagulação descompensados; 18) diagnóstico de outra neuropatia (além da neuropatia diabética); 19) doença cardíaca descontrolada; e 20) artrite reumatoide.

Riscos:

Os efeitos colaterais mais frequentes para as técnicas do protocolo são leves e momentâneos/passageiros na grande maioria dos casos, sendo raro um efeito mais expressivo e duradouro. Os desconfortos mais frequentes são: irritação da pele no local de estimulação elétrica, prurido na cabeça durante a estimulação, cefaleia leve, sonolência leve, mialgia durante o exercício e dor muscular tardia. Além desses, a restrição de fluxo sanguíneo também pode ocasionar petéquias e equimoses, dor muscular e dormência durante a aplicação. Por fim, a biópsia pode causar dor leve e pode, teoricamente, infeccionar. O risco de infecção é extremamente reduzido e, quando diagnosticada precocemente, totalmente tratável com antibióticos. O protocolo será inteiramente acompanhado pelos pesquisadores, garantindo acesso precoce a eventuais eventos adversos.

Benefícios:

Não há benefício diretos para os participantes do estudo. No entanto, se o estudo concluir que a combinação de estimulação elétrica transcraniana com exercícios sob restrição parcial de fluxo sanguíneo é positiva para melhorar a dor neuropática em pacientes com neuropatia diabética, os pacientes se beneficiarão da melhora desse sintoma e possivelmente dos aspectos secundários da pesquisa (nível de autonomia, quantidade de fibras finas na pele, força e funcionalidade).

Metodologia de Análise de Dados:

Considerando o estudo de Bonifácio e colaboradores, que avaliou a tDCS como terapia para lesão do plexo braquial, houve uma redução de aproximadamente 25% na pontuação do MPQ sobre uma pontuação inicial de 42,8 (mais ou menos 11,9) após 5 sessões(81). Visando um erro tipo I de até 5% e um poder de 80%, foi obtido um tamanho amostral de 20 participantes para este estudo(82). Os dados intervalares serão apresentados como média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a normalidade dos dados. A normalidade, por sua vez, será verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis intervalares normalmente distribuídas serão avaliadas pelo teste t de Student e as com distribuição não normal pelo teste de Mann-Whitney. Caso o pareamento seja possível, sem perda de participantes, as análises serão feitas por teste t de Student pareado e teste de Wilcoxon. Variáveis categóricas, por sua vez, serão analisadas de pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Valores de P < 0,05 serão considerados estatisticamente significativos. Objetiva-se utilizar para a análise o software SPSS < versão 30 (IBM, Chicago, IL, USA).

Desfecho Primário:

Redução na escala de dor McGill Pain Questionnaire (MPQ), versão brasileira(40)

Desfecho Secundário:

- Redução da escala de dor neuropática pelo Instrumento de Rastreamento de Neuropatia de Michigan, versão brasileira(41);- Redução da escala de dor Neuropathic Pain Symptoms Inventory, versão brasileira(42); - Redução da escala de dor Pain Quality Assessment Questionnaire, versão brasileira(43);- Redução da pontuação no Escore de Sintomas Neuropáticos (ESN)(44);- Redução da pontuação no Escore de Comprometimento Neuropático (ECN)(44);- Redução do tempo no teste timed-up-and-go(45);- Aumento da força de pico isométrico em componentes extensores e flexores das pernas- Aumento da densidade de fibras finas em biópsia de pele(46, 47).

Tamanho da Amostra no 20

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	20

Data de Submissão do Projeto: 04/08/2025	Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2546262.pdf	Versão do Projeto: 2
--	--	----------------------

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

O prontuário dos pacientes regulares do ambulatório de Clínica Médica do HC será acessado para avaliar eventuais critérios de inclusão e exclusão.

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

20

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
Grupo intervenção	20	Exercício com restrição de fluxo e estimulação transcraniana

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Sim

Justificativa:

Apenas durante o protocolo, por necessidade de análise imuno-histoquímica. Todas as amostras serão coletadas e congeladas. Em tempo oportuno, serão processadas e analisadas conforme viabilidade do laboratório (que não é concomitante à coleta).

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Submissão do projeto ao Comitê de ética e registro no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos	01/05/2025	01/09/2025
Coleta dos dados iniciais (questionários e testes)	01/12/2025	27/02/2026
Treinamento dos voluntários	02/03/2026	30/04/2027
Seleção dos participantes voluntários e assinaturas do TCLE	02/09/2025	28/11/2025
Assimilação e análise dos dados	02/08/2027	31/08/2027
Coleta dos dados finais (questionários e testes)	03/05/2027	30/07/2027

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
Despesas com transporte	Custeio	R\$ 8.740,00
Oxímetro	Capital	R\$ 100,00
Manguitos	Capital	R\$ 1.500,00
Bolsa IC	Bolsas	R\$ 12.960,00
Punch 3mm	Custeio	R\$ 880,00
Sonar	Capital	R\$ 2.000,00
Tissue Tek	Custeio	R\$ 750,00
Fio de sutura	Custeio	R\$ 100,00
Papelaria	Custeio	R\$ 200,00
Gazes e luvas	Custeio	R\$ 250,00
Aparelho de Ultrassom	Capital	R\$ 179.000,00
Degermante	Custeio	R\$ 48,00
Anticorpo PGP9.5	Custeio	R\$ 5.000,00
Fixador (Zamboni)	Custeio	R\$ 1.000,00
Dinamômetro	Capital	R\$ 5.000,00
Total em R\$		R\$ 217.528,00

Aparelho de tDCS	Capital	R\$ 6.000,00
Lidocaína	Custeio	R\$ 300,00
Faixas elásticas	Capital	R\$ 300,00
Anticorpo secundário	Custeio	R\$ 2.500,00
Total em R\$		R\$ 226.628,00

Bibliografia:

1. Tabish SA. Is Diabetes Becoming the Biggest Epidemic of the Twenty-first Century? Int J Health Sci (Qassim). 2007;1(2):V-viii. 2. Magliano DJ, Boyko EJ, committee IDFData. IDF Diabetes Atlas. Idf diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation © International Diabetes Federation, 2021.; 2021. 3. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology. 1993;43(4):817-24. 4. Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl)]. Diabete Metab. 1977;3(4):245-56. 5. Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, Bennett DL, Hur J, Savelieff MG, et al. New perspectives in diabetic neuropathy. Neuron. 2023;111(17):2623-41. 6. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):41. 7. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17002. 8. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. Diabetes Care. 2011;34(10):2220-4. 9. Suzuki Y, Sato J, Kawanishi M, Mizumura K. Lowered response threshold and increased responsiveness to mechanical stimulation of cutaneous nociceptive fibers in streptozotocin-diabetic rat skin in vitro--correlates of mechanical allodynia and hyperalgesia observed in the early stage of diabetes. Neurosci Res. 2002;43(2):171-8. 10. Chung MK, Jung SJ, Oh SB. Role of TRP channels in pain sensation. Adv Exp Med Biol. 2011;704:615-36. 11. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152(3 Suppl):S2-s15. 12. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. Nature. 2003;424(6950):778-83. 13. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. Nature. 2005;438(7070):1017-21. 14. Marshall AG, Lee-Kubli C, Azmi S, Zhang M, Ferdousi M, Mixcoatl-Zecuatl T, et al. Spinal Disinhibition in Experimental and Clinical Painful Diabetic Neuropathy. Diabetes. 2017;66(5):1380-90. 15. Cauda F, Sacco K, D'Agata F, Duca S, Cocito D, Geminiani G, et al. Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in diabetic neuropathic pain. BMC Neurosci. 2009;10:138. 16. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(5 Suppl):S35-42. 17. Bohlen HG, Hankins KD. Early arteriolar and capillary changes in streptozotocin-induced diabetic rats and intraperitoneal hyperglycaemic rats. Diabetologia. 1982;22(5):344-8. 18. Zochodne DW. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. Brain Pathol. 1999;9(2):369-91. 19. Bohlen HG, Niggl BA. Arteriolar anatomical and functional abnormalities in juvenile mice with genetic or streptozotocin-induced diabetes mellitus. Circulation Research. 1979;45(3):390-6. 20. Thrainsdottir S, Malik RA, Dahlin LB, Wiksell P, Eriksson KF, Rosén I, et al. Endoneurial capillary abnormalities presage deterioration of glucose tolerance and accompany peripheral neuropathy in man. Diabetes. 2003;52(10):2615-22. 21. Takahashi K, Gbatei MA, Lam HC, O'Halloran DJ, Bloom SR. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. Diabetologia. 1990;33(5):306-10. 22. Verrotti A, Giuva PT, Morgese G, Chiarelli F. New trends in the etiopathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. J Child Neurol. 2001;16(6):389-94. 23. Zochodne DW, Cheng C, Sun H. Diabetes increases sciatic nerve susceptibility to endothelin-induced ischemia. Diabetes. 1996;45(5):627-32. 24. Prior BM, Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL. Exercise-induced vascular remodeling. Exerc Sport Sci Rev. 2003;31(1):26-33. 25. Pope ZK, Willardson JM, Schoenfeld BJ. Exercise and blood flow restriction. J Strength Cond Res. 2013;27(10):2914-26. 26. Larkin KA, Macneil RG, Dirain M, Sandesara B, Manini TM, Buford TW. Blood flow restriction enhances post-resistance exercise angiogenic gene expression. Med Sci Sports Exerc. 2012;44(11):2077-83. 27. Kroll J, Waltenberger J. The vascular endothelial growth factor receptor KDR activates multiple signal transduction pathways in porcine aortic endothelial cells. J Biol Chem. 1997;272(51):32521-7. 28. Wu B, Zhou L, Chen C, Wang J, Hu LI, Wang X. Effects of Exercise-induced Hypoalgesia and Its Neural Mechanisms. Med Sci Sports Exerc. 2022;54(2):220-31. 29. Zhang YH, Hu HY, Xiong YC, Peng C, Hu L, Kong YZ, et al. Exercise for Neuropathic Pain: A Systematic Review and Expert Consensus. Front Med (Lausanne). 2021;8:756940. 30. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Grégoire MC, Lavenne F, Bonnefoi F, et al. Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. Stereotact Funct Neurosurg. 1997;68(1-4 Pt 1):141-8. 31. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? Eur J Neurosci. 2005;22(2):495-504. 32. Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. Front Cell Neurosci. 2014;8:102. 33. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2021;24(4):256-313. 34. Mylius V, Borckardt JJ, Lefaucheur JP. Noninvasive cortical modulation of experimental pain. Pain. 2012;153(7):1350-63. 35. Moloney TM, Witney AG. Transcranial direct current stimulation (tDCS) priming of 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates experimental pain thresholds. Neurosci Lett. 2013;534:289-94. 36. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. Pain. 2006;122(1-2):197-209. 37. Cardenas-Rojas A, Pacheco-Barrios K, Giannoni-Luza S, Rivera-Torres O, Fregni F. Noninvasive brain stimulation combined with exercise in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Neurother. 2020;20(4):401-12. 38. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(1):15-28. 39. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73. 40. Varoli FK, Pedrazzi V. Adapted version of the mcgill pain questionnaire to Brazilian Portuguese. Brazilian Dental Journal. 2006;17. 41. Oliveira FB, Botelho KK, Bezerra AR, Azevedo DI, Santos-Couto-Paz CC, Fachin-Martins E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2016;74(8):653-61. 42. de Andrade DC, Ferreira KA, Nishimura CM, Yeng LT, Batista AF, de Sá K, et al. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:107. 43. Carvalho AB, Garcia JB, Silva TK, Ribeiro JV. Translation and transcultural adaptation of Pain Quality Assessment Scale (PQAS) to Brazilian version. Braz J Anesthesiol. 2016;66(1):94-104. 44. Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M, Appolinário JC, Ellinger VC, Coutinho WF, et al. [Translation into Portuguese and assessment of the reliability of a scale for the diagnosis of diabetic distal polyneuropathy]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005;49(6):944-50. 45. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc. 1991;39(2):142-8. 46. Sharma S, Vas P, Rayman G. Small Fiber Neuropathy in Diabetes Polyneuropathy: Is It Time to Change? J Diabetes Sci Technol. 2022;16(2):321-31. 47. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, et al. ADA Clinical Compendia Series. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association © 2022 by American

Diabetes Association. All rights reserved. None of the contents may be reproduced without the written permission of the American Diabetes Association.; 2022. 48. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. J Pain. 2010;11(5):484-90. 49. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes;2025. Diabetes Care. 2024;48(Supplement_1):S27-S49. 50. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020;8(3):342-52. 51. Renzi CP, Tanaka H, Sugawara J. Effects of leg blood flow restriction during walking on cardiovascular function. Med Sci Sports Exerc. 2010;42(4):726-32. 52. Hwang JY. Doppler ultrasonography of the lower extremity arteries: anatomy and scanning guidelines. Ultrasonography. 2017;36(2):111-9. 53. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020;161(9):1976-82. 54. Romero-Franco N, Jiménez-Reyes P, Montaña-Munuera JA. Validity and reliability of a low-cost digital dynamometer for measuring isometric strength of lower limb. J Sports Sci. 2017;35(22):2179-84. 55. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol. 2010;17(7):903-12, e44-9. 56. Rossow LM, Fahs CA, Sherk VD, Seo DI, Bembien DA, Bembien MG. The effect of acute blood-flow-restricted resistance exercise on postexercise blood pressure. Clin Physiol Funct Imaging. 2011;31(6):429-32. 57. Fahs CA, Rossow LM, Loenneke JP, Thiebaud RS, Kim D, Bembien DA, et al. Effect of different types of lower body resistance training on arterial compliance and calf blood flow. Clin Physiol Funct Imaging. 2012;32(1):45-51. 58. Gavanda S, Isenmann E, Schlöder Y, Roth R, Freiwald J, Schiffer T, et al. Low-intensity blood flow restriction calf muscle training leads to similar functional and structural adaptations than conventional low-load strength training: A randomized controlled trial. PLoS One. 2020;15(6):e0235377. 59. Goldfarb AH, Garten RS, Chee PD, Cho C, Reeves GV, Hollander DB, et al. Resistance exercise effects on blood glutathione status and plasma protein carbonyls: influence of partial vascular occlusion. Eur J Appl Physiol. 2008;104(5):813-9. 60. Gualano B, Ugrinowitsch C, Neves M, Jr., Lima FR, Pinto AL, Laurentino G, et al. Vascular occlusion training for inclusion body myositis: a novel therapeutic approach. J Vis Exp. 2010(40). 61. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52:3-6. 62. Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. Brain Stimul. 2009;2(4):201-7, 7.e1. 63. Ahn YH, Sohn HJ, Park JS, Ahn TG, Shin YB, Park M, et al. Effect of bihemispheric anodal transcranial direct current stimulation for dysphagia in chronic stroke patients: A randomized clinical trial. J Rehabil Med. 2017;49(1):30-5. 64. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study. NeuroImage. 2007;35(3):1113-24. 65. Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. Front Neurosci. 2017;11:641. 66. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. J Vis Exp. 2011(51). 67. Dundas JE, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. Clin Neurophysiol. 2007;118(5):1166-70. 68. Horvath JC, Carter O, Forte JD. Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). Front Syst Neurosci. 2014;8:2. 69. Fertonani A, Ferrari C, Miniussi C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. Clin Neurophysiol. 2015;126(11):2181-8. 70. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. Neurology. 2005;64(5):872-5. 71. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo MF, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. J Physiol. 2013;591(7):1987-2000. 72. Zhu CE, Yu B, Zhang W, Chen WH, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. 2017;49(1):2-9. 73. Souza RVS, Maciel DG, Cerqueira MS. Effects of transcranial direct current stimulation associated or combined with exercise on musculoskeletal pain: systematic review. BrJP. 2021;4. 74. Patterson SD, Ferguson RA. Increase in calf post-occlusive blood flow and strength following short-term resistance exercise training with blood flow restriction in young women. Eur J Appl Physiol. 2010;108(5):1025-33. 75. Evans C, Vance S, Brown M. Short-term resistance training with blood flow restriction enhances microvascular filtration capacity of human calf muscles. J Sports Sci. 2010;28(9):999-1007. 76. Procter P, Paul JP. Ankle joint biomechanics. J Biomech. 1982;15(9):627-34. 77. Fuchs CJ, Kuipers R, Rombouts JA, Brouwers K, Schrauwen-Hinderling VB, Wildberger JE, et al. Thigh muscles are more susceptible to age-related muscle loss when compared to lower leg and pelvic muscles. Exp Gerontol. 2023;175:112159. 78. Abe T, Kearns CF, Sato Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. J Appl Physiol (1985). 2006;100(5):1460-6. 79. Alfredson H, Pietilä T, Jonsson P, Lorentzon R. Heavy-load eccentric calf muscle training for the treatment of chronic Achilles tendinosis. Am J Sports Med. 1998;26(3):360-6. 80. Willemse L, Wouters EJM, Pisters MF, Vanwanseele B. Plantar intrinsic foot muscle activation during functional exercises compared to isolated foot exercises in younger adults. Physiother Theory Pract. 2024;40(8):1656-68. 81. Bonifácio de Assis ED, Martins WKN, de Carvalho CD, Ferreira CM, Gomes R, de Almeida Rodrigues ET, et al. Effects of rTMS and tDCS on neuropathic pain after brachial plexus injury: a randomized placebo-controlled pilot study. Sci Rep. 2022;12(1):1440. 82. Campbell MJ, Julious SA, Altman DG. Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. Bmj. 1995;311(7013):1145-8.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf
Folha de Rosto	folha_de_rosto_a.pdf
Outros	carta_resposta.docx
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2546262.pdf
Outros	20250521_171934.jpg
Folha de Rosto	folha_de_rosto_a.pdf
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2546262.pdf
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TERMO_BIO.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FINAL.docx

Data de Submissão do Projeto: 04/08/2025

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2546262.pdf

Versão do Projeto: 2

Página 7 de 8

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf
Outros	projeto_v2_destacado.docx
Outros	TCLE_FINAL_v2_destacado.docx
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FINAL_v2.docx
Outros	20250521_171934.jpg
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FINAL.docx
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TERMO_BIO.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TERMO_BIO.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v2.docx
Folha de Rosto	folha_de_rosto_a.pdf
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_2546262.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FINAL.docx

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Não