

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: JEAN MARCOS DE SOUZA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 89485125.8.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.761.669

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

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 utilizada 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,

Endereço: Rua Saturnino de Brito, 45, Prédio do CCUEC, Piso 2, Ala BD3, Cidade Universitária Zeferino Vaz

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-889

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@unicamp.br

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 e, as disfunções vasculares desempenham papel central no desenvolvimento de morbididades 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 α)(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, conseqüentemente, 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 ζ hiperativar ζ 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.

Metodologia proposta: Pacientes com neuropatia diabética definida pelo questionário Douleur

Continuação do Parecer: 7.761.669

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) fístula 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.

Objetivo da Pesquisa:

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

Endereço: Rua Saturnino de Brito, 45, Prédio do CCUEC, Piso 2, Ala BD3, Cidade Universitária Zeferino Vaz

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-889

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 7.761.669

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).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa intitulado **“EXERCÍCIOS RESISTIDOS COM OCLUSÃO PARCIAL DE FLUXO SANGUÍNEO ASSOCIADOS À ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCRANIANA PARA DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA: ESTUDO QUASE EXPERIMENTAL”**. O pesquisador responsável é Jean Marcos de Souza. A instituição proponente é o Hospital de Clínicas da UNICAMP. Trata-se de projeto de pesquisa de iniciação científica do aluno Leonardo Carlini de Moraes Batista. Fazem parte da equipe de pesquisa: Caroline Baschiroto (médica do HC) e Eunice Fragoso Martins (doutoranda). O orçamento estimado é de R\$226.628,00, financiados pela Fapesp. O cronograma apresentado contempla início do estudo em maio de

Endereço: Rua Saturnino de Brito, 45, Prédio do CCUEC, Piso 2, Ala BD3, Cidade Universitária Zeferino Vaz
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-889
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 7.761.669

2025, com término em agosto de 2027. Trata-se de ensaio quase-experimental com o objetivo de avaliar se a estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (tDCS) combinada com exercícios físicos de baixa intensidade sob restrição parcial de fluxo sanguíneo (RFS) é seguro e eficaz para melhorar a dor neuropática em pacientes com neuropatia diabética (ND). Serão recrutados no Ambulatório de Clínica Médica do HC-UNICAMP 20 pacientes maiores de 18 anos diagnosticados com dor neuropática em membros inferiores (MMII) associada à neuropatia diabética. Antes de serem incluídos na pesquisa, os pacientes recrutados serão submetidos a ecografia Doppler vascular para descartar doença macrovascular significativa. A intervenção consiste em 12 semanas 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 por meio de: exame físico geral; teste de força (pico de força isométrico nos músculos flexores plantares e dorsiflexores); avaliação de mobilidade funcional (teste timed-up-and-go); resposta a questionários e escalas sobre dor; e biópsia de pele. Os participantes serão orientados a manter as eventuais doses das medicações para dor neuropática estáveis durante todo o estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo abaixo ¿Conclusões ou Pendências e Lista de inadequações¿.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram devidamente respondidas e, portanto, o projeto foi aprovado.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa ¿ CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 466, de 2012, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser

Endereço: Rua Saturnino de Brito, 45, Prédio do CCUEC, Piso 2, Ala BD3, Cidade Universitária Zeferino Vaz
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-889
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 7.761.669

realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e ANVISA e junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento.

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Saturnino de Brito, 45, Prédio do CCUEC, Piso 2, Ala BD3, Cidade Universitária Zeferino Vaz
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-889
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 7.761.669

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2546262.pdf	04/08/2025 15:41:47		Aceito
Outros	TCLE_FINAL_v2_destacado.docx	04/08/2025 15:41:17	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
Outros	projeto_v2_destacado.docx	04/08/2025 15:41:03	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
Outros	carta_resposta.docx	04/08/2025 15:40:41	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FINAL_v2.docx	04/08/2025 15:39:32	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v2.docx	04/08/2025 15:39:12	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
Outros	20250521_171934.jpg	21/05/2025 17:23:05	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TERMO_BIO.pdf	21/05/2025 10:57:38	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_a.pdf	21/05/2025 10:57:13	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 13 de Agosto de 2025

**Assinado por:
Natália Ferreira Oshiyama
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Saturnino de Brito, 45, Prédio do CCUEC, Piso 2, Ala BD3, Cidade Universitária Zeferino Vaz
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-889
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br