

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estimulação Elétrica Transcraniana Combinada à Estimulação Elétrica Neuromuscular em Pacientes com Lesão Medular: Estudo Quase Experimental

Pesquisador: JEAN MARCOS DE SOUZA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 73825923.1.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP
Financiamento Próprio
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.539.901

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:

As Lesões Medulares (LMs) constituem um grupo comum de injúrias neurológicas que podem levar a deficiências graves do sistema motor, sensorial e autonômico. Além de ser comum em todo o mundo, as LMs estão associadas a uma mortalidade significativa e uma perda no bem-estar psicológico e físico dos pacientes acometidos (Eli et al., 2021). A dor neuropática (DN) é uma dor causada por injúria ao sistema somatossensorial (Finnerup & Baastup, 2012), um fenômeno comum da LM e uma das principais causas de sofrimento. Nesses casos, as dores neuropáticas são caracterizadas por serem abaixo do nível da lesão ou no próprio nível, sendo decorrentes de hiperexcitação neuronal devido a neuroplasticidade, mudanças funcionais em receptores e canais de íons, além de disfunções de ativação glial e disfunções de inibição GABA, glicina e outras vias inibitórias (Finnerup & Baastup, 2012). Dada a complexidade dos mecanismos de dor, os tratamentos medicamentosos para dor neuropática não possuem efeito satisfatório em uma

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@unicamp.br

porcentagem considerável dos pacientes (Finnerup & Baastrup, 2012). A estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (tDCS) consiste na passagem de uma corrente elétrica fraca, comumente por dois ou três eletrodos colocados no couro cabeludo do paciente. Durante a estimulação, a corrente passa pelos dois eletrodos em um circuito completo, sendo a estimulação anódica (terminal positivo) responsável por facilitar a despolarização de neurônios e a estimulação catódica (terminal negativo) responsável por um efeito hiperpolarizante (Thair et al., 2017). A modulação para as diferentes regiões do cérebro a partir da neurofisiologia e distribuição somática faz da tDCS um método reversível, não-invasivo, de baixo custo e de fácil uso para diversas condições clínicas (Thair et al., 2017). Especificamente, tem-se relatado que a tDCS foi benéfica no tratamento da fibromialgia e das DNs associadas a diabetes e as LMs traumáticas propriamente ditas (Mehta et al., 2015; Cavalli et al., 2019; Teixeira et al., 2020). No caso da DN relacionada a LM, os estudos apresentam resultados mistos, com o compilado dos achados apontando para um efeito apenas modesto na dor (Mehta et al., 2015). Contudo, a tDCS nunca foi avaliada associada a exercício físico nos pacientes com LM e estudos com pacientes com distúrbios musculoesqueléticos demonstram que a tDCS combinada ao exercício pode apresentar tamanhos de efeito superiores a neuromodulação isolada (Teixeira et al., 2020). A estimulação elétrica neuromuscular (EENM) é o único método conhecido para controlar a contração muscular de músculos paralisados, sendo, portanto, muito relevante para a reabilitação física pós-LM. Neste caso, correntes elétricas com diversas especificações podem ser entregues aos músculos e nervos periféricos, visando a realização de movimentos musculares (Varoto & Cliquet, 2015; Maffiuletti et al., 2018). O uso de EENM em pacientes com LM está associado ao ganho de movimento e neuroplasticidade, podendo também haver recuperação de massa óssea e função cardiopulmonar, além de abrir possibilidades para o treino de marcha artificial e propriocepção quando métodos funcionais de estimulação são aplicados (Varoto & Cliquet, 2015). Essa pesquisa visa preencher uma lacuna na literatura ao avaliar os efeitos da utilização de tDCS em conjunto com EENM em lesados medulares. Uma vez que técnicas de neuromodulação cortical podem se beneficiar de exercícios físicos simultâneos em pacientes com medula íntegra e dor crônica, ponderamos que, possivelmente, os movimentos funcionais artificialmente promovidos podem também beneficiar os pacientes com LM, tanto para a dor crônica quanto para o ganho de qualidade de vida e motricidade.

Hipótese:

Estimamos que, ao final do protocolo, a dor crônica dos participantes terá sido atenuada, através da redução na pontuação das escalas utilizadas. Ademais, estima-se um aumento da pontuação

nas escalas de qualidade de vida (inferindo melhor qualidade de vida), aumento da força muscular medida no dinamometro e uma reducao do nivel neurologico de lesao (descenso do nivel de lesao, melhorando a funcionalidade), ou, ao menos, uma reducao da gravidade de lesao atribuida pelo American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale (Kirshblum & Waring, 2014).

Metodologia Proposta:

Delineamento experimental: Trata-se de um ensaio clinico nao controlado (quase experimental) com pacientes com lesao medular (LM) estabelecida e estavel, associada a dor neuropatica (DN) cronica. O grupo de participantes voluntarios sera submetido a testes de forza volicional maxima, avaliacao do estado medular e preenchimento de questionarios de dor e qualidade de vida. O protocolo de intervencao consistira em sessoes semanais de treino de estimulacao eletrica transcraniana (tDCS) concomitante a estimulacao eletrica neuromuscular (EENM) do tipo funcional (functional electrical stimulation, FES) de grupamentos musculares dos membros, descrito em detalhes adiante. Apos 12 semanas de treinamento, todo o protocolo de avaliacao inicial sera repetido. **Recrutamento:** Sero recrutados, por conveniencia, pacientes seguidos regularmente no ambulatorio de Ortopedia do Hospital das Clinicas da Universidade Estadual de Campinas com LM e DN. A avaliacao da dor para classificacao em neuropatica sera baseada no questionario Douleur Neuropathique 4 (DN4)(Santos et al., 2010). Todos que preencham as condicoes acima serao convidados a participar e serao submetidos aos criterios de inclusao e exclusao especificados na respectiva secao. **Procedimentos:** O tDCS sera realizado com anodo posicionado no cortex motor primario, de acordo com o hemisferio dominante. O objetivo principal da montagem e facilitar as despolarizacoes no cortex motor primario. Os eletrodos serao aplicados atraves de esponjas umedecidas com soro fisiologico fixadas com faixas elasticas. A carga sera de 2mA e o tempo total de protocolo sera de 20 minutos. As sessoes serao semanais (uma vez por semana, sempre no mesmo dia), em combinacao com a FES. O aparelho utilizado sera o MicroEstim da marca NKL© (Registro ANVISA 80191680008). Simultaneamente a tDCS, os participantes serao submetidos a FES de quadriceps femoral bilateral, com duracao de 20 minutos. Sero utilizados eletrodos descartaveis com o anodo posicionado no terco distal do quadriceps femoral, na regio anterior, e o catodo no terco proximal do quadriceps, tambem anteriormente. O aparelho entregara cargas intercaladas entre os membros direito e esquerdo, simulando o movimento de marcha. O estimulo sera mantido desta maneira continuamente, de maneira intercalada, por um tempo total de 20 minutos, sem intervalos. Sera utilizado um estimulador eletrico de quatro canais que apresenta um sinal de 25 Hz monofasico com pulsos retangulares com 300s de duracao, com intensidade de 70-150 V e maxima de 300 V (carga 1k). O tempo total de treinamento para todos os participantes

sera de 12 semanas e a frequencia sera registrada em Livro Ata administrado pelos pesquisadores. A dor sera avaliada atraves dos seguintes questionarios, validados para caracterizacao e quantificacao de syndromes algicas (nao necessariamente neuropaticas): NPSI (De Andrade et al., 2011); MPQ (Varoli & Pedrazzi, 2006); e PQAS (Carvalho et al., 2016). A qualidade de vida e funcionalidade sera avaliada por: QoLSCI (Reis, 2017) e SF-36 (Ciconelli, 1997). Os questionarios serao todos escritos e ficarao armazenados no departamento de Medicina Interna da Unicamp, sob responsabilidade do Prof. Jean Marcos de Souza, por 5 anos, quando serao, entao, descartados. O teste de forca sera realizado no quadriceps femoral, bilateralmente. O equipamento utilizado sera o dinamometro de mao Lafayette, modelo 01165A (Lafayette, IN, Estados Unidos), de acordo com as especificacoes do fabricante. Por fim, o protocolo de estratificacao da lesao medular proposto pela ASIA foi descrito anteriormente em detalhes e sera seguido conforme a diretriz (Kirshblum & Waring, 2014).

Criterio de Inclusao:

1) lesao medular de qualquer nivel neurologico de C2 a T12 ha, pelo menos, um ano; 2) deficit neurologico estavel ha, pelo menos, 6 meses; 3) mais de 18 anos de idade; 4) ambos os sexos; 5) dor no nivel neurologico de lesao ou abaixo com Douleur Neuropathique 4 (DN4) 4 (Santos et al., 2010).

Criterio de Exclusao:

1) comprometimento cognitivo que impeca a realizacao com seguranca do treinamento com eletrodos; 2) DN previa a lesao medular; 3) outras syndromes dolorosas cronicas, especialmente fibromialgia e síndrome dolorosa complexa regional; 4) lesoes cutaneas extensas que nao permitam acoplamento dos eletrodos; 5) transtorno do humor descompensado; 6) epilepsia; e 7) uso de marcapasso.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primario:

O objetivo primario deste estudo e avaliar se sessoes combinadas de estimulacao eletrica transcraniana com corrente continua com estimulacao eletrica neuromuscular sao capazes de melhorar a dor neuropatica dos pacientes com lesao medular, medida atraves de questionarios validados para esse fim.

Objetivo Secundario:

Secundariamente, objetiva-se avaliar se o mesmo protocolo produz: 1) melhora na qualidade de vida; 2) ganho de forca voluntaria; e 3) alteracoes na escala American Spinal Cord Injury

Association Impairment Scale (Kirshblum & Waring, 2014).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o autor, são considerados riscos:

Os riscos envolvidos com o protocolo são pequenos, mas não são desprezíveis. Os principais efeitos colaterais da estimulação elétrica transcraniana (tDCS) combinada a estimulação elétrica funcional (FES) são:

- Dor de cabeça, tontura e náusea (efeito colateral frequente, mas passageiro);
- Pontos luminosos no campo visual (efeito colateral incomum na nossa montagem, mas, de todo modo, passageiro e não preocupante);
- Sonolência, alterações de humor e alguma dificuldade de concentração (efeito colateral frequente, mas passageiro em cerca de algumas horas);
- Queimadura na pele, que pode ir desde apenas uma sensação incômoda leve (efeito colateral frequente, mas passageiro) até verdadeiras lesões, que ocorrem, felizmente, apenas muito raramente.

É importante ressaltar, contudo, que a tDCS e a FES são formas de neuromodulação muito seguras, com uma chance realmente muito pequena de qualquer efeito colateral mais expressivo ou duradouro. O pesquisador principal e a equipe do laboratório já os realizam há vários anos sem reações adversas significativas. Todos os cuidados serão tomados para evitar qualquer intercorrência, como utilizar soro fisiológico como condutor na tDCS (que reduz a chance de queimadura), cessar o protocolo caso a impedância esteja muito alta (que o aparelho checa em tempo real e que se relaciona com chance de queimadura) ou se o participante sentir qualquer incômodo.

Segundo o autor, são considerados benefícios:

Caso a pesquisa estabeleça que estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) em associação com estimulação elétrica funcional (FES) é benéfica aos pacientes com dor neuropática, os participantes da pesquisa irão desfrutar de diminuição da dor. Os participantes da pesquisa também contribuem para uma área de estudo pouco explorada e importante para criar novos tratamentos de dor neuropática.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa de Iniciação científica de Cezar Sabino Pereira Da Silva e Ana Clara Dias Pereira, alunos de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Campinas e da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, respectivamente, sob orientação do Prof Dr Jean Marcos de Souza, docente do Dep de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Projeto tem como objetivo avaliar o efeito da combinação de estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (tDCS) e da estimulação elétrica neuromuscular (EENM) sobre a DN dos pacientes com Lesão Medular (LM) e, secundariamente, seus efeitos sobre qualidade de vida e força muscular. Os participantes serão submetidos a 12 semanas de treino semanal concomitante de tDCS estimulando o córtex motor primário e EENM estimulando o quadríceps femoral bilateral. Nos momentos imediatamente anterior e imediatamente posterior ao protocolo de treinamento, os pacientes responderão a questionários para dor crônica e para qualidade de vida. Ademais, terão a sua força do quadríceps medida por dinamômetro e terão a gravidade de sua lesão. O estudo terá início em janeiro de 2024 e término em dezembro de 2024, com orçamento estimado em R\$12.840,00.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto - folhaDeRosto.pdf de 26/08/2023
2. Informações Básicas do Projeto - PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2201794.pdf 21/10/2023
3. Projeto Detalhado / Brochura Investigador - Projeto_PB.docx de 24/08/2023
4. TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência - TCLE_v2.docx de 21/10/2023
5. Cronograma - cronograma.pdf de 26/08/2023
6. Outros
- 6.1 identidade_funcional.pdf de 28/08/2023
- 6.2 carta_resposta.docx de 21/10/2023

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Quanto à equipe de pesquisa
 - 1.1 Os pesquisadores listados no documento Projeto_PB não constam incluídos na Plataforma Brasil. Solicita-se adequaçãoPendência atendida.
2. Quanto ao TCLE
 - 2.1 O TCLE deve informar a previsão de duração total dos procedimentos aos quais o participante será submetidoPendência atendida.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 6.539.901

2.2 Solicita-se inclusão dos riscos e desconfortos do exame de toque retal.

Pendência atendida

2.3 O TCLE deve conter espaços para as rubricas do pesquisador e do participante em todas as páginas. Ainda, os espaços para as assinaturas devem estar na mesma página. Solicita-se adequação.

Pendência atendida.

2.4 O TCLE deve possuir formatação de números de páginas do tipo (1 de 3, 2 de 3, etc). Recomenda-se consulta ao sítio do CEP <https://www.prp.unicamp.br/etica-em-pesquisa/cep/pesquisadores/modelos-de-documentos/>

Pendência atendida.

2.5. Informar que não haverá benefícios diretos para os participantes de pesquisa.

Pendência atendida.

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 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

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 6.539.901

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 – ANVISA – 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
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2201794.pdf	21/10/2023 11:40:19		Aceito
Outros	carta_resposta.docx	21/10/2023 11:39:17	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v2.docx	21/10/2023 11:35:48	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
Outros	identidade_funcional.pdf	28/08/2023 17:53:28	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	26/08/2023 06:16:13	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

Continuação do Parecer: 6.539.901

Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	26/08/2023 06:15:48	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PB.docx	24/08/2023 09:51:08	JEAN MARCOS DE SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 29 de Novembro de 2023

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br