

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos efeitos terapêuticos do flavonoide hesperidina metil chalcona na dor muscular de início tardio em humanos

Pesquisador: Sergio Marques Borghi

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35465720.0.0000.0108

Instituição Proponente: EDITORA E DISTRIBUIDORA EDUCACIONAL S/A

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.291.086

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO de 03/09/2020) e do Projeto Detalhado (PROJETO.pdf, de 03/09/2020).

INTRODUÇÃO:

O tempo de vida da população geral mundial aumentou substancialmente nas últimas décadas (Kontis et al., 2017; Permyer e Scholl, 2019). Esse aumento contínuo da longevidade reflete as melhorias na gestão de políticas públicas em relação ao saneamento, habitação e educação, diminuindo satisfatoriamente a mortalidade. Sem dúvida, fatores adicionais, incluindo reduções no uso de tabaco e mortes cardiovasculares, contribuíram ainda mais para o aumento da expectativa de vida (Mathers et al., 2015). Por outro lado, esse cenário inevitavelmente leva a maiores incidências de doenças inflamatórias crônicas relacionadas ao envelhecimento e, conseqüentemente, maior morbidade, incapacidade, fragilidade e morte (Ferrucci e Fabbri, 2018). Atualmente, muitos esforços estão sendo feitos para incentivar a prática habitual de atividade física, considerando que esta induz vários benefícios à saúde (Vina et al., 2012; Strath et al., 2013). Por exemplo, atividade física e exercício possuem efeitos terapêuticos em muitas doenças inflamatórias crônicas, como doença de Alzheimer, esclerose

Endereço: Rua Marselha, 591

Bairro: Jardim Piza

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-9849

CEP: 86.041-140

E-mail: cep@unopar.br

múltipla, obesidade, diabetes, hipertensão, artrite, câncer, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, fibromialgia, dor crônica generalizada, dores na coluna e outras (Pedersene Saltin, 2015; Chen et al., 2016; Rice et al., 2019). De fato, os mecanismos celulares e moleculares regulado pelo exercício são comparados aos alcançados pelos compostos farmacológicos, conferindo ao exercício potencial capacidade terapêutica para ser usada no tratamento de diversas condições patológicas(Vina et al.,2012; Pedersen e Saltin, 2015), no entanto, sem os efeitos adversos esperados comumente observados após o uso de drogas sintéticas. Infelizmente, a adesão dos indivíduos à atividade física ou a programas de exercícios pode ser gravemente comprometida pelo aparecimento de dor relacionada ao exercício (Lima et al., 2017). A dor muscular representa grande desafio para a medicina do exercício, não apenas pelo tratamento de atletas de alto desempenho e indivíduos fisicamente ativos, mas também pelos idosos. A dor induzida pelo exercício ocorre principalmente após sessões de longa duração e/ou alta intensidade, exercícios excêntricos ou mesmo durante condições com

fadiga muscular em que a ativação dos neurônios aferentes musculares é evidente (Taylor et al., 2000; Borghi et al., 2014; Dannecker e Koltyn, 2014). Em idosos com dor crônica, esse sintoma pode ser ainda mais significativo, representando um importante obstáculo à adesão e permanência a programas de exercícios regulares, resultando em retirada e abandono maciço dos programas, com consequente manutenção da dor e incapacidade funcional (Lima et al., 2017; Rice et al., 2019). Em atletas de alto nível, a presença de dor induzida pelo exercício que ocorre em decorrência de sobrecarga durante os treinamentos ou ritmo intenso de trabalho, também é um fator complicador para que sejam alcançadas metas de rendimento durante as mais variadas modalidades esportivas (Alves et al., 2006; Tanskanen et al., 2010; Kreher e Schwartz, 2012). Portanto, objetiva-se analisar os potenciais efeitos terapêuticos do flavonoide HMC na dor muscular de início tardio em humanos, utilizando o protocolo de exercício excêntrico proposto. Sendo assim, avaliar compostos naturais com comprovada eficiência terapêutica (Ferraz et al., 2020), efeitos adversos reduzidos e economicamente acessíveis para a população como os flavonoides pode representar uma interessante alternativa para controle da dor muscular induzida pelo exercício, e consequentemente, tanto melhores índices de adesão e permanência em programas de exercício, como melhores resultados na performance esportiva e qualidade de vida.

Hipótese:

Esperamos demonstrar efeito terapêutico do flavonoide Hesperidina metil chalcona (HMC) na

Endereço: Rua Marselha, 591

Bairro: Jardim Piza

CEP: 86.041-140

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-9849

E-mail: cep@unopar.br

Continuação do Parecer: 4.291.086

evolução clínica da dor muscular de início tardio em humanos que serão submetidos à protocolo de exercício excêntrico.

Metodologia Proposta:

Seleção de participantes, delineamento do estudo e aspectos éticos: será realizado através de estudo clínico randomizado controlado e duplo-cego. Um total aproximado de 30 homens adultos saudáveis de 18 à 40 anos. Serão três grupos experimentais, que realizarão o protocolo de exercício excêntrico proposto: 1) grupo controle que receberá suplementação com placebo (comprimidos de amido na concentração de 500 mg); 2) grupo

intervenção 1 que receberá suplementação com HMC (comprimidos na concentração de 250 mg); e 3) grupo intervenção 2 que receberá suplementação com HMC (comprimidos na concentração de 500 mg). O tratamento dos participantes do estudo ocorrerá por via oral, e todos farão

ingestão de cápsulas opacas idênticas contendo placebo ou HMC com água. O protocolo de tratamento será aplicado antes do início (pré tratamento) das sessões de exercício excêntrico, uma vez ao dia, durante os dois dias que antecederão, e no dia (imediatamente antes) da sessão de exercícios. Cada grupo experimental será composto por 10 participantes. O processo para seleção dos participantes do estudo apresentará período com datas pré-determinadas, e os indivíduos interessados passarão por avaliação para triagem, na qual será investigado se ele está dentro dos critérios de inclusão/exclusão definidos no estudo. As pesquisas serão conduzidas de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Os pacientes selecionados serão informados sobre os objetivos e metodologia do estudo e quando houver concordância com o delineamento proposto,

o acordo de participação voluntária no estudo será registrado por Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). No exercício excêntrico proposto os participantes realizarão protocolo padronizado de lesão muscular onde farão uma sequência de sete séries de 10 repetições de ações excêntricas de uma única perna em aparelho de Leg-Press (Nicol et al., 2015), em uma academia vinculada ao laboratório de Fisiologia do Exercício,

do Programa de Pós-Graduação em Mestrado e Doutorado Profissional em Exercício Físico na Promoção da Saúde da Universidade Norte do Paraná. O peso levantado concentricamente que será considerado representativo de uma repetição máxima para cada participante será

determinado antes do início do protocolo de exercícios excêntricos. Posteriormente será calculado 120% do peso definido previamente para uma repetição máxima, para ser utilizado durante as ações excêntricas (Nicol et al., 2015). No dia da realização do protocolo de exercícios excêntricos

Endereço: Rua Marselha, 591

Bairro: Jardim Piza

CEP: 86.041-140

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-9849

E-mail: cep@unopar.br

cada participante realizará 5 séries de 10 repetições à 120% da repetição máxima seguida de 2 séries de repetições à 100% da repetição máxima. As repetições máximas serão realizadas em cada perna individualmente e cada participante será orientado para completar todas as sete séries da sequência (Nicol et al., 2015). É importante mencionar que durante cada contração excêntrica, a carga será resistida com a perna alocada no apoiador do aparelho de Leg-Press desde a extensão total do joelho até a angulação de 90° deflexão de joelho, com duração aproximada de 3 a 5 segundos. Após cada contração excêntrica, a carga será novamente elevada pelo indivíduo usando ambas as pernas concentricamente até a sua posição original de repouso no aparelho. Entre cada série, terá o descanso de 3 minutos. O protocolo será realizado por todos os participantes com supervisão do responsável e/ou colaboradores do projeto capacitados para tais avaliações. Os sinais clínicos monitorados durante as atividades e em caso de desconforto, a atividade será interrompida. As análises clínicas e de parâmetros Laboratoriais relacionadas à inflamação, dor, dano muscular e estresse oxidativo serão realizadas antes do início e após o término do protocolo de exercício excêntrico visando investigar os possíveis efeitos terapêuticos da HMC sobre a dor muscular de início tardio e eventos patológicos relacionados.

Critério de Inclusão:

Os critérios para inclusão dos participantes voluntários no projeto proposto serão homens saudáveis em idade de 18 e 40 anos. Serão recrutados na própria instituição com a participação de colaboradores. Caso o número de participantes não seja atingido, serão recrutados participantes não vinculados a instituição.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão compreenderão treinamento regular de resistência dos membros inferiores nos últimos 3 meses e lesões musculoesqueléticas ou neurológicas nos membros inferiores diagnosticada no momento da triagem. Adicionalmente, o uso crônico de drogas antiinflamatórias, antidepressivas e/ou analgésicas e do composto nutricional Diosmina será considerado um fator de exclusão, considerando que podem interferir na análise de alguns parâmetros que serão avaliados no estudo como produção de citocinas e outros marcadores (Verri et al., 2006; Hannestad et al., 2011).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Marselha, 591**Bairro:** Jardim Piza**CEP:** 86.041-140**UF:** PR**Município:** LONDRINA**Telefone:** (43)3371-9849**E-mail:** cep@unopar.br

Continuação do Parecer: 4.291.086

Analisar os potenciais efeitos terapêuticos do flavonoide HMC na dor muscular de início tardio em humanos, utilizando o protocolo de exercício excêntrico proposto.

Objetivo Secundário:

Avaliar se o protocolo de exercício excêntrico proposto induz dor muscular de início tardio nos participantes do projeto, através de análise subjetiva da dor referida utilizando escala visual análoga(EVA); Avaliar se o protocolo de exercício excêntrico proposto induz edema muscular e comprometimento funcional; Avaliação dos níveis sistêmicos de leucócitos e mediadores inflamatórios e relacionados à dor induzidos pelo protocolo de exercício excêntrico, através da mensuração das concentrações séricas de proteína-C-reativa (PCR), interleucina-1 (IL-1), interleucina-10 (IL-10) e substância P (SP); Avaliação dos níveis séricos de creatina fosfoquinase total (CPK) como indicador de dano muscular induzido pelo protocolo de exercício excêntrico; Avaliação dos níveis sistêmicos de estresse oxidativo induzidos pelo protocolo de exercício excêntrico, através da mensuração das concentrações de ânion superóxido, peroxidação lipídica e capacidade antioxidante; Avaliar se o tratamento com o flavonoide HMC apresenta efeitos terapêuticos sobre os parâmetros patológicos (dor, redução da performance, estresse oxidativo e inflamação e dano muscular) induzidos pelo protocolo de exercício excêntrico proposto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Para os riscos, é importante destacar que a possibilidade é rara, porém, a presença de hematomas nos tecidos moles possa ocorrer. No entanto, será realizado uma série de cuidados prévios por parte dos profissionais habilitados para as coletas, e para evitar este risco, contamos com profissionais experientes com conhecimento técnico e prático para realização dos exames, o que contribuí significativamente para controlar os riscos

e evitar os erros. Caso haja a presença de hematomas em decorrência de complicação da coleta da amostra, o participante será encaminhado para o Ambulatório de Saúde e Segurança do Trabalho do Campus Piza. Em trabalho prévio de nosso grupo de pesquisa, realizado em camundongos e com o uso de HMC por sete dias, podemos observar que a HMC não causa danos hepáticos e estomacais. Até o momento não foram encontrados estudos com dados disponíveis para humanos. Ressaltamos que, em nossa pesquisa os camundongos receberam HMC por sete dias, em nosso estudo os participantes farão uso do HMC por três dias. Quanto a interação medicamentosa, os critérios de exclusão compreenderão treinamento regular de resistência dos membros inferiores nos últimos 3 meses e lesões musculoesqueléticas ou neurológicas nos membros inferiores

Endereço: Rua Marselha, 591

Bairro: Jardim Piza

CEP: 86.041-140

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-9849

E-mail: cep@unopar.br

Continuação do Parecer: 4.291.086

diagnosticada no momento da triagem. Adicionalmente, o uso crônico de drogas anti-inflamatórias, antidepressivas e/ou analgésica e o componente nutricional Diosmina será considerado um fator de exclusão, considerando que podem interferir na análise de alguns parâmetros que serão avaliados no estudo como produção de citocinas e outros marcadores (Verri et al., 2006; Hannestad et al., 2011).

Benefícios:

O estudo irá contribuir para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos relacionados a dor muscular de início tardio em humanos, abrindo novas perspectivas para o tratamento da dor muscular de início tardio, utilizando compostos alternativos com potencial atividade analgésica, antiinflamatória e antioxidante, no entanto, sem os efeitos adversos frequentemente observados durante o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais e esteroidais. Com os benefícios observados, tornar a adesão e continuidade de prática de exercícios pela população em geral mais fácil, tendo em vista que esta é uma ferramenta importante no controle e prevenção de doenças crônicas e desordens mentais .

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram postados: Folha de rosto, Projeto Completo, Arquivo PB Informações Básicas do Projeto (gerado a partir dos dados postados pela pesquisadora na Plataforma Brasil durante o cadastro do protocolo de pesquisa), Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a Carta resposta em atendimento ao parecer consubstanciado 4.200.146.

Recomendações:

Atender à recomendação de: a)Incluir no TCLE a informação da carta resposta referente ao risco de toxicidade: "Em trabalhos prévios do nosso grupo realizado em camundongos, foi utilizado protocolo com o uso de HMC por 7 dias, sendo evidenciado que esta não causa toxicidade hepática e/ou danos estomacais (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25617481/>). Até o momento, não foram realizados estudos avaliando a toxicidade da HMC em humanos."

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações. Não foram observados óbices éticos. Protocolo aprovado com recomendação.

Endereço: Rua Marselha, 591**Bairro:** Jardim Piza**CEP:** 86.041-140**UF:** PR**Município:** LONDRINA**Telefone:** (43)3371-9849**E-mail:** cep@unopar.br

Continuação do Parecer: 4.291.086

Considerações Finais a critério do CEP:

O protocolo de pesquisa atende às Resoluções CNS nº 466/12 e/ou CNS nº 510/2016 e demais Resoluções complementares do CNS, bem como ao disposto em Normas Operacionais, Manuais e Cartas Circulares do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Deverão ser apresentados relatórios (parciais e/ou final) a cada 12 meses a partir da data de aprovação deste protocolo. Para elaboração do relatório o(a) pesquisador(a) deverá utilizar o formulário específico disponível no site do CEP UNOPAR (<https://www.pgsskroton.com.br/unopar/comite-humanos.php>) e encaminhá-lo via Plataforma Brasil como NOTIFICAÇÃO.

O(a) pesquisador(a) também poderá apresentar relatórios a qualquer tempo, em casos de relevância. Os relatos de eventos adversos devem ser informados a este comitê, de acordo com o disposto na Carta Circular CONEP/CNS nº 008/2011.

Eventuais modificações no protocolo de pesquisa durante sua execução devem ser informadas ao CEP UNOPAR como EMENDA, identificando as alterações, juntamente com a apresentação da justificativa. Caso os relatórios pertinentes não sejam apresentados, o CEP poderá suspender temporariamente novas análises de outros protocolos de pesquisa do(a) mesmo(a) pesquisador(a) responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1597393.pdf	03/09/2020 15:31:27		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_Final.pdf	03/09/2020 15:30:23	Sergio Marques Borghi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FINAL.pdf	03/09/2020 15:19:37	Sergio Marques Borghi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final.pdf	03/09/2020 15:19:12	Sergio Marques Borghi	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	22/07/2020 14:58:28	Sergio Marques Borghi	Aceito

Endereço: Rua Marselha, 591**Bairro:** Jardim Piza**CEP:** 86.041-140**UF:** PR**Município:** LONDRINA**Telefone:** (43)3371-9849**E-mail:** cep@unopar.br



UNIVERSIDADE NORTE DO
PARANÁ - UNOPAR



Continuação do Parecer: 4.291.086

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 22 de Setembro de 2020

Assinado por:
Audrey de Souza Marquez
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Marselha, 591

Bairro: Jardim Piza

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.041-140

Telefone: (43)3371-9849

E-mail: cep@unopar.br