

|                                                     |                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Título do Projeto:</b>                           | Efeitos da Estimulação Transcutânea Medular por Corrente Contínua na Dor Crônica: Estudo Controlado Randomizado                   |
| <b>Pesquisador Responsável:</b>                     | Prof. Dr. Alexandre Wesley Carvalho Barbosa                                                                                       |
| <b>Equipe da Pesquisa:</b>                          |                                                                                                                                   |
| <b>Endereços para contato:</b>                      | <b>E-mail:</b> alexandre.barbosa@ufjf.br<br><b>Tel.:</b> 33 99154-1851                                                            |
| <b>Unidade/Departamento /Instituto/Instituição:</b> | Departamento de Fisioterapia – Instituto de Ciências da Vida – Universidade Federal de Juiz de Fora / Campus Governador Valadares |

#### **Desenho:**

Estudo controlado e randomizado com amostra de 104 participantes alocados na proporção 1:1 em 2 grupos: real e simulado (sham), recebendo, respectivamente, estimulação transcutânea por corrente contínua a 2 e 0,5 mA por 8 semanas em dias não consecutivos por 20 minutos.

#### **Resumo:**

A dor crônica é considerada problema de saúde pública, sendo altamente incapacitante e causa primária de absenteísmo e perda de produtividade laboral. A Estimulação Transcutânea por Corrente Contínua (tsDCS) emerge com grande potencial de controle da dor crônica por estimulação de neurotransmissores e áreas moduladoras do estímulo doloroso de forma não-invasiva. Entretanto, estudos clínicos com maior rigor metodológico e amostra representativa ainda são escassos ou inexistentes na literatura disponível. O objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia nos desfechos de dor por escala visual analógica, limiar de dor à pressão, bem como alteração na qualidade de vida e na sensibilização central de 52 participantes com dor crônica (>3 meses) após protocolo de tsDCS por 8 semanas de 2 mA comparativamente à aplicação simulada (sham) de 0,5 mA em também 52 participantes. A hipótese é que a neuromodulação não-invasiva por tsDCS com intensidade de 2 mA proporcionará diminuição da percepção e no limiar de dor, bem como melhora da qualidade de vida após 6 semanas de intervenção comparativamente à tsDCS inócua de 0,5 mA.

#### **Palavras-chave:**

eletroterapia; sistema nervoso; neuromodulação; medula espinhal

#### **Introdução (revisão da literatura):**

Dados sobre dor crônica em estudo recente realizado na população norte-americana estabeleceu uma prevalência de 20,5% da população.<sup>1</sup> No Brasil, este índice sobre para cerca de 45,3% da população.<sup>2</sup> A dor crônica se caracteriza por presença de dor persistente com duração por mais de três meses, mesmo após o tratamento inicial da causa primária da dor.<sup>1-4</sup> Algumas das principais características da dor crônica incluem: 1. duração prolongada; 2. intensidade variável: de leve a grave, ou mesmo alternar entre períodos de dor intensa e períodos de dor moderada; 3. qualidade variável: a dor pode ser latejante, pulsante, ardente, pontiaguda, incômoda, entre outras sensações; 4. impacto na qualidade de vida: a dor crônica pode interferir significativamente nas

atividades cotidianas, como trabalho, sono, vida social e familiar; 5. causa subjacente: a dor crônica pode ser causada por diversas condições de saúde, incluindo lesões musculoesqueléticas, doenças crônicas, neuropatias, entre outras; 6. tratamento difícil: não respondendo bem aos tratamentos convencionais, e pode requerer um plano de tratamento multidisciplinar e individualizado; 7. Aspectos psicológicos: a dor crônica pode afetar o estado emocional e mental do participante, incluindo a gênese de distúrbios associados à ansiedade, depressão, estresse e problemas de sono.<sup>1-4</sup> O fardo social é preocupante, uma vez que a ocorrência da dor crônica na população mundial sofreu uma escalada nas últimas décadas.<sup>1-5</sup> Tal fato torna a dor crônica a condição mais incapacitante em todo o mundo.<sup>5</sup> O manejo de participantes com dor crônica é complexo e pode envolver a escolha de estratégias terapêuticas não-convencionais para sua abordagem.<sup>1,5,6</sup>

Nesse contexto, a estimulação transcutânea de corrente contínua na coluna vertebral (tsDCS) é um método não invasivo que tem apresentado efeitos promissores no processamento neurofisiológico, sobretudo no manejo da dor crônica.<sup>7</sup> A técnica consiste na aplicação de uma corrente de baixa intensidade de forma transcutânea (através da pele), geralmente sobre as vértebras torácicas (T10-T12).<sup>7-9</sup> Aplicada dessa maneira, a tsDCS tem sido relatada como capaz de induzir mudanças neurofisiológicas tanto no nível da aplicação na coluna vertebral, bem como em níveis rostrais à estimulação e em regiões supraspinhais.<sup>7,9-11</sup>

Por analogia com os efeitos das correntes diretas em nervos periféricos, já foi proposto que a estimulação anódica leva a um “bloqueio de condução” hiperpolarizante, embora uma interação mais complexa entre mecanismos sinápticos e axonais tenha sido comprovada em camundongos.<sup>10</sup> Por outro lado, dois mecanismos sinápticos, não mutuamente exclusivos, de polarização catódica foram hipotetizados, levando, em última análise, a uma facilitação do impulso espinhal: uma inibição do sistema ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)érgico e uma superexcitação direta de neurônios pós-sinápticos, provavelmente pelo aumento da liberação de glutamato ao nível da coluna vertebral.<sup>8-</sup>

<sup>10</sup> Uma ação sináptica proeminente de estimulação catódica em interneurônios espinhais foi recentemente confirmada em humanos.<sup>8</sup> Estudos anteriores mostraram que tsDCS anódico torácico deprime o componente PTN-SEP cervico-medular (P30) e também modula a dinâmica pós-ativação do reflexo H.<sup>11,12</sup> Estudos subsequentes descobriram que tsDCS modula o reflexo de flexão no membro inferior humano.<sup>10-12</sup>

Mais recentemente, estudos apontaram efeitos clínicos relevantes na percepção da dor crônica, com diminuição expressiva dos valores da escala visual analógica (EVA), associada à progressiva melhora na qualidade de vida e na percepção dos sintomas associados.<sup>13</sup> Paralelamente, outros estudos demonstraram aumento na tolerabilidade da dor crônica e diminuição de sensibilidade associada aos estímulos dolorosos.<sup>6,13-15</sup> Entretanto, os estudos clínicos com rigor metodológico adequado, são ainda escassos, senão ausentes, em amostra representativa da população.

#### **Hipótese:**

A neuromodulação não-invasiva por tsDCS com intensidade de 2 mA proporcionará diminuição da percepção e no limiar de dor, bem como melhora da qualidade de vida após 6 semanas de intervenção comparativamente à tsDCS inócua de 0,5 mA.

#### **Objetivo primário**

Analisar as repostas de dor e qualidade de vida frente à aplicação da tsDCS em diferentes intensidades (2 e 0,5 mA).

### Objetivos secundários

XXXX

### Metodologia Proposta:

Os participantes serão selecionados por captação via redes sociais (com divulgação local impulsionada) e por cartazes e folders distribuídos em locais de grande circulação. O cálculo amostral a priori bicaudal foi realizado através da fórmula,<sup>16</sup> onde:

$$n = \left( \frac{Z_{\alpha/2} \cdot \delta}{E} \right)^2$$

n – tamanho da amostra;  $Z_{\alpha/2}$  – valor crítico para o grau de confiança desejado, usualmente: 1,96 (95%);  $\delta$  – desvio padrão populacional da variável; E – erro padrão, usualmente:  $\pm 5\%$  da proporção dos casos (precisão absoluta), ou  $\pm 5\%$  da média ( $1,05 \times \text{média}$ ). O cálculo retornou uma amostra de 77 participantes. Considerando perda amostral de 30%, a amostra final será composta minimamente por 104 participantes divididos em 2 grupos, na proporção 1:1, sendo: Grupo tsDCS – que receberá o estímulo na intensidade de 2 mA; Grupo Sham – que receberá o estímulo na intensidade de 0,5 mA, subdose inócua sem efeitos relevantes. Será garantido tratamento com 2 mA pelo mesmo período aos participantes do grupo Sham, caso queiram receber o protocolo real caso os benefícios sejam devidamente comprovados. Os participantes serão incluídos e excluídos considerando-se os critérios descritos neste projeto e, logo em seguida, serão randomizados nos 2 grupos acima reportados. A sequência de randomização será realizada através do site <http://www.randomizer.org>, considerando o input de 2 grupos, 104 indivíduos e a unicidade de cada posição no ranqueamento da randomização. A ocultação da atribuição será preservada através da informação ao terapeuta em qual grupo o participante irá ser alocado apenas imediatamente após a incorporação do mesmo à pesquisa. Para tal, o participante será avaliado por anamnese visando cumprir os critérios pré-estabelecidos de inclusão e exclusão. Ficha de avaliação (ANEXO 1) com dados pessoais e de contato do participante será preenchida ao longo da anamnese. O protocolo de intervenção por tsDCS constitui-se de aplicação de estimulação elétrica por corrente contínua, polarizada, com ânodo na região entre a décima e décima-segunda (T10 e T12) vértebras torácicas e o catodo na região somatossensorial, conforme sistema internacional de posicionamento de eletrodos de eletroencefalografia 10-20,<sup>13</sup> com intensidade de 2 mA aplicados por 20 minutos com frequência semanal de 3 atendimentos em dias não consecutivos. Os participantes serão avaliados antes (para se estabelecer a linha de base de cada participante) e após as 8 semanas protocolares através de escala visual análogica de dor (EVA), sendo constituída por uma linha horizontal de 10 cm onde os participante classificam sua dor de 0 a 10 (0 = ausência de dor; 10 = a pior dor imaginável), marcando uma reta perpendicular à escala. Posteriormente, faz-se a mensuração da distância em centímetros marcada. Além disso, o participante será avaliado através de algometria de pressão para aferição do limiar de dor à pressão. Para tal, será utilizado algômetro de pressão devidamente calibrado com 1 cm<sup>2</sup> de área de contato com a pele do participante. O local da dor será

avaliado através de pressão contínua até que o participante reporte que a pressão se tornou dolorosa. Neste momento, o examinador trava a leitura em kgf/cm<sup>2</sup>, registrando logo em seguida. A qualidade de vida será avaliada utilizando-se o questionário SF-36 (ANEXO 2), bem como o questionário de sensibilização central BP-CSI (ANEXO 3), ambos validados para o português. Os procedimentos serão realizados na Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Federal de Juiz de Fora, em sala reservada para tais avaliações, preservando a privacidade de cada participante. A Clínica Escola de Fisioterapia da UFJF é adequada para as avaliações ora descritas do ponto de vista sanitário e de biossegurança. Os equipamentos citados ao longo deste projeto já estão disponíveis para reserva no Núcleo de Investigação Músculo-Esquelética da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares. Os participantes serão esclarecidos quanto aos procedimentos de avaliação e intervenção a serem realizados durante o estudo em questão. Todos assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – ANEXO 4). Os pesquisadores estão em conformidade com a resolução 466/12. Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF, o projeto será devidamente cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC, <https://ensaiosclinicos.gov.br/>).

---

**Critérios de inclusão:**

Adultos jovens entre 18 e 80 anos com acuidade auditiva e sem histórico de transtornos neuropsiquiátricos ou uso de substâncias psicoativas auto reportadas que sejam portadores de dor crônica (há mais de 3 meses).

---

**Critérios de exclusão:**

Indivíduos com epilepsia, fazendo uso de medicação anticonvulsivante e/ou com privação de sono; participantes com materiais metálicos implantados na ou próximo à cabeça (exemplos, implante coclear, eletrodos implantados / estimuladores, clips de aneurisma ou bobinas, fragmentos de projétil de arma de fogo, joias e presilhas de cabelo); participantes com marcapassos ou fios (Stents) cardíacos ou com outro dispositivo ativo em que a interação com o campo elétrico possa interferir no seu funcionamento; participantes com eczemas na cabeça ou no tronco.

---

**Riscos:**

Os riscos para o presente projeto são mínimos e estão relacionados com os efeitos adversos da aplicação das técnicas, sendo: formigamento e hiperemia nas áreas de aplicação do tsDCS, dor de cabeça. Tais riscos serão mitigados através da correta aplicação das técnicas, com terapeutas devidamente treinados para tal, bem como o uso de soro fisiológico para auxiliar na condução das correntes aplicadas. Há ainda o risco de constrangimento durante a anamnese e aplicação de questionários. Este risco será minimizado utilizando-se sala exclusiva, preservando-se a privacidade do participante. Há ainda o risco de dor local pela avaliação pela algometria, que será minimizado através do treinamento do examinador para não exceder a tolerância do participante.

---

**Benefícios:**

Todos os participantes irão receber avaliação e tratamento gratuitos ao longo do protocolo de 8 semanas.

#### **Metodologia de análise de dados:**

O teste de Shapiro-Wilk e o teste de Levene serão usados para testar a normalidade e a homogeneidade dos dados obtidos, respectivamente. Os dados serão avaliados “com intenção de tratar” (ou “intention-to-treat”), evitando-se a análise per protocolo e incluindo todos os participantes selecionados para a pesquisa. A análise de variância será utilizada para comparação de diferenças entre grupos. O teste post hoc de Bonferroni será utilizado para analisar as medidas pareadas, evitando-se múltiplas comparações. O tamanho de efeito será calculado através do coeficiente d de Cohen e as diferenças mínimas detectáveis serão avaliadas (minimal detectable changes – MDC) para confirmação da efetividade das intervenções. O software Jamovi (The jamovi project (2022), v. 2.3, acessado de: <https://www.jamovi.org>) será utilizado para todas as análises estatísticas, com nível de significância estabelecido em  $p < 0,05$ .

#### **Desfecho Primário:**

Espera-se que, através do protocolo de neuromodulação não-invasiva por tsDCS, ocorra diminuição da dor percebida pela EVA e pelo aumento do limiar de dor à pressão, bem como aumento na qualidade de vida e diminuição da sensibilização central, quando presente.

#### **Desfecho Secundário:**

XXX

#### **Tamanho da Amostra no Brasil:**

104 participantes

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

( ) Sim

( x ) Não

| Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção: |                     | Número:<br>104                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|
| Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa.                                                   |                     |                                                          |
| Grupo                                                                                                         | Nº de participantes | Intervenções a serem realizadas                          |
| tsDCS                                                                                                         | 52                  | Estimulação transcutânea por corrente contínua a 2 mA.   |
| Sham                                                                                                          | 52                  | Estimulação transcutânea por corrente contínua a 0,5 mA. |

**Cronograma de Execução:**

| Identificação da Etapa   | Início (dd/mm/aaaa) | Término (dd/mm/aaaa) |
|--------------------------|---------------------|----------------------|
| Seleção de Participantes | 20/09/2023          | 20/10/2023           |
| Avaliação e Intervenção  | 30/10/2023          | 30/10/2024           |
| Submissão de artigo      | 11/11/2024          | 11/12/2024           |
| Relatório Final          | 06/01/2025          | 27/01/2025           |

**Orçamento financeiro:**

| Identificação do item | Quantidade | Valor em Reais (R\$) |
|-----------------------|------------|----------------------|
| Impressão TCLE        | 200        | 100,00               |
| Soro fisiológico      | 5          | 50,00                |
| Gaze estéril (pacote) | 5          | 50,00                |
| TOTAL                 |            | 200,00               |

**Financiamento:**

Financiamento próprio.

**Propõe dispensa do TCLE:**

☐ Sim                      ☒ Não

**Haverá retenção de amostras para armazenamento em biobanco/biorrepositório?**

☐ Sim                      ☒ Não

**Referências:**

1. Yong, R. J., Mullins, P. M. & Bhattacharyya, N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain* **163**, E328–E332 (2022).
2. Aguiar, D. P., Souza, C. P. de Q., Barbosa, W. J. M., Santos-Júnior, F. F. U. & Oliveira, A. S. de. Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. *BrJP* **4**, 257–267 (2021).
3. Rikard, S. M., Strahan, A. E., Schmit, K. M. & Guy, G. P. Chronic Pain Among Adults - United States, 2019-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **72**, 379–385 (2023).
4. Dahlhamer, J. *et al.* Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **67**, 1001–1006 (2018).

5. Mills, S. E. E., Nicolson, K. P. & Smith, B. H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* **123**, e273–e283 (2019).
6. Meyer-Frießem, C. H. *et al.* Transcutaneous spinal DC stimulation reduces pain sensitivity in humans. *Neurosci Lett* **589**, 153–158 (2015).
7. Cogiamanian, F. *et al.* Transcutaneous spinal direct current stimulation. *Front Psychiatry* **3**, (2012).
8. Thordstein, M., Svantesson, M. & Rahin, H. Effect of transspinal direct current stimulation on afferent pain signalling in humans. *J Clin Neurosci* **77**, 163–167 (2020).
9. Lenoir, C., Jankovski, A. & Mouraux, A. Anodal Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation (tsDCS) Selectively Inhibits the Synaptic Efficacy of Nociceptive Transmission at Spinal Cord Level. *Neuroscience* **393**, 150–163 (2018).
10. Bocci, T. *et al.* Spinal Direct Current Stimulation Modulates Short Intracortical Inhibition. *Neuromodulation* **18**, 686–693 (2015).
11. Perrotta, A. *et al.* Modulation of temporal summation threshold of the nociceptive withdrawal reflex by transcutaneous spinal direct current stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* **127**, 755–761 (2016).
12. Rahin, H., Jackson, W. S. & Thordstein, M. Effect of Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation in Patients with Painful Polyneuropathy and Influence of Possible Predictors of Efficacy including BDNF Polymorphism: A Randomized, Sham-Controlled Crossover Study. *Brain Sci* **13**, (2023).
13. Guidetti, M. *et al.* Effects of Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation (tsDCS) in Patients With Chronic Pain: A Clinical and Neurophysiological Study. *Front Neurol* **12**, (2021).
14. Gibson, J. & Tremblay, F. Differential modulation of pressure pain threshold in response to transcutaneous spinal direct current stimulation with physical activity level. *Neurosci Lett* **698**, 154–159 (2019).
15. Alhassani, G., Treleaven, J. & Schabrun, S. S. M. Combined transcranial and trans-spinal direct current stimulation in chronic headache: A feasibility and safety trial for a novel intervention. *Hong Kong Physiother J* **37**, 1–9 (2017).
16. Miot, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras* **10**, 275–278 (2011).

