

LUIZ FELIPE ADSUARA DE SOUSA

**Estimulação elétrica transcraniana em pacientes com
miopatias autoimunes sistêmicas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

SÃO PAULO

2022

LUIZ FELIPE ADSUARA DE SOUSA

**Estimulação elétrica transcraniana em pacientes com
miopatias autoimunes sistêmicas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

SÃO PAULO

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sousa, Luiz Felipe Adsuara de
Estimulação elétrica transcraniana em pacientes
com miopatias autoimunes sistêmicas / Luiz Felipe
Adsuara de Sousa. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientador: Samuel Katsuyuki Shinjo.

Descritores: 1.Qualidade de vida 2.Miopatia
inflamatória 3.Miosite 4.Estimulação transcraniana
por corrente direta 5.Reabilitação 6.Segurança

USP/FM/DBD-240/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta Tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Nome: Luiz Felipe Adsuara de Sousa

Título: Estimulação elétrica transcraniana em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Às minhas amadas esposa Paula e filha Lorena, por entenderem meus momentos de ausência na vivência diária para viver minha profissão que encaro como sacerdócio. Sem esse entendimento e tanto amor, nada disso seria possível.

Ao meu pai biológico, Luiz Antonio, por ser meu exemplo de vida e por todo amor. Ao meu pai que a vida me deu, Nelson, por todo companheirismo e carinho.

À minha mãe biológica, Rosa Maria, por todo o esforço para que eu me tornasse um profissional empenhado e por todo amor. À minha mãe que a vida me deu, Carla, por todo carinho.

Aos meus irmãos Ana Carolina e Victor, que tão importantes foram no nosso crescimento mútuo.

Aos grandes amigos, que seriam melhor descritos como irmãos que a vida me deu, por todo o momento de companheirismo nos momentos de tristeza e felicidade.

Sem vocês, nada disso seria possível!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, pela confiança, dedicação, paciência, assim como tantos ensinamentos pessoais e técnicos. Saiba que é um grande exemplo para mim e para muitos alunos.

Ao parceiro de trabalho, Rafael Missé, pela importante colaboração no doutorado, tanto na convocação e seleção dos pacientes, como na coleta de dados.

Ao querido colega, Lucas dos Santos, que contribuiu de maneira importante com a estimulação aos pacientes com tanta descrição, de maneira que não soubéssemos o que de fato estava ocorrendo.

Aos queridos André de Oliveira e Marcelo Pedro, que foram fundamentais para a realização dos testes isocinéticos, contribuindo para que os pacientes fizessem o melhor possível durante toda a avaliação, e me ajudassem na adequada avaliação dos testes.

À querida Isabela Borges, que tão sabiamente randomizou os pacientes de maneira adequada.

À Profa. Dra. Julia Greve, que deixou à disposição o Laboratório de Estudos dos Movimentos (LEM), para que pudéssemos realizar toda a coleta de informações e testes necessários para realização do estudo, assim como sua grande ajuda na interpretação dos dados.

Ao Prof. Dr. Abrahão Baptista e Profa. Dra. Clarice Tanaka, que exerceram papel fundamental ao nos ajudarem na imersão desse mundo da neuromodulação, até o início do doutorado tão desconhecido. Seus conhecimentos foram fundamentais para a realização da tese.

Ao estatístico Rogério Ruscito, que realizou a estatística do trabalho e teve paciência na explicação das diversas dúvidas que surgiram durante todo o processo.

Ao Drs. Ricardo Fuller, Alexandre Wagner Silva de Souza e Eduardo dos Santos Paiva pelas importantes considerações e contribuições durante a qualificação da tese.

Aos professores, colegas e funcionários do Serviço de Reumatologia e do Laboratório de Miopatias Inflamatórias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), pois graças ao trabalho de todos que podemos oferecer assistência, ensino e pesquisa de excelência à população.

Aos pacientes, sem os quais a pesquisa não seria possível, e são o grande motivo da minha dedicação incansável à medicina.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Miopatias autoimunes sistêmicas	02
1.2. Abordagem terapêutica medicamentosa	03
1.3. Abordagem terapêutica não medicamentosa	05
1.4. Estimulação transcraniana não-invasiva	06
1.4.1. Conceitos básicos da tDCS.....	08
1.4.2. O potencial papel da tDCS nas miopatias autoimunes sistêmicas....	10
2. OBJETIVOS	11
3. PACIENTES E MÉTODO	13
3.1. Desenho do estudo	14
3.2. Pacientes	14
3.3. Critérios de inclusão.....	14
3.4. Critérios de exclusão	15
3.5. Protocolo.....	15
3.6. Dados demográficos, antropométricos e clínicos	17
3.7. Avaliação laboratorial	18
3.8. Função e força muscular	18
3.9. Definição de remissão de doença.....	19

3.10. tDCS anodal	19
3.11. Segurança e efeitos adversos	20
3.12. Análise estatística	20
4. RESULTADOS	23
4.1. Características da amostra	24
4.2. Desfechos primários.....	24
4.2.1. Testes funcionais	24
4.2.2. Testes isocinéticos (testes de extensão)	26
4.2.3. Testes isocinéticos (testes de flexão)	26
4.3. Desfechos secundários.....	31
4.3.1. Segurança	31
4.3.1.1. Eventos adversos	31
4.3.1.2. Atividade de doença	31
4.4. Cegamento e adesão ao estudo.....	33
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÕES	41
7. REFERÊNCIAS	43
8. ANEXOS	53
8.1. Parecer de aprovação do projeto no comitê de ética	54
8.2. Questionários	57
8.3. Manuscrito	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AVC	Acidente vascular cerebral
CPK	Creatinofosfoquinase
DM	Dermatomiosite
DHL	Desidrogenase láctica
EVA	Escala visual analógica
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
HAQ	<i>Health Assessment Quality</i>
IMC	Índice de massa corpórea
IMACS	<i>International Myositis Assessment and Clinical Studies Group</i>
MMT	<i>Manual Muscle Testing</i>
MAS	Miopatias autoimunes sistêmicas
MNIM	Miopatia necrosante imunomediada
MYOACT	<i>Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales</i>
PM	Polimiosite
SAS	Síndrome antissintetase
SF-36	<i>36-Item Short-Form Health Survey</i>
TSST	<i>Time Sit to Stand Test</i>
TUG	<i>Timed up and go</i>
tDCS	<i>Transcranial direct current stimulation</i>
TMS	<i>Transcranial magnetic stimulation</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de avaliação dos pacientes pós-randomização	16
Figura 2 - Fluxograma da seleção dos pacientes	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características gerais basais dos pacientes dos grupos ativo e <i>sham</i>	27
Tabela 2 -	Dados gerais de pacientes dos grupos ativo e <i>sham</i>	28
Tabela 3 -	Comparação de MMT, função muscular, SF-36, atividade de doença e dados laboratoriais entre os grupos.....	29
Tabela 4 -	Comparação dos testes isocinéticos de flexão e extensão entre os grupos.....	30
Tabela 5 -	Resultados de comparações múltiplas dos parâmetros de MMT e função muscular	33
Tabela 6 -	Resultados de comparações múltiplas dos parâmetros de testes isocinéticos de flexão e extensão, SF-36, atividade de doença e dados laboratoriais	34
Tabela 7 -	Dados sobre cegamento e eventos adversos	35

RESUMO

SOUSA LFA. *Estimulação elétrica transcraniana em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: As miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) são um grupo heterogêneo de doenças que podem ser divididas em dermatomiosite (DM), polimiosite (PM), síndrome antissintetase (SAS), miopatia necrosante imunomediada (MNIM) e miosite por corpos de inclusão. Nos últimos anos, apesar da evolução no tratamento farmacológico, as MAS continuam associadas com alta morbidade e incapacidade funcional. Nesse contexto, novas técnicas de reabilitação já aprovadas para outras doenças, como estimulação transcraniana, incluindo estimulação transcraniana por corrente direta (tDCS), poderiam potencialmente melhorar a funcionalidade e qualidade de vida desses pacientes. **Objetivo:** Avaliar a segurança e eficácia da tDCS em pacientes com MAS. **Métodos:** Esse estudo prospectivo, duplo-cego, *sham*-controlado, randomizado, incluiu 20 pacientes com MAS divididos em dois grupos para receber intervenção *sham* (GSh) ou ativa (GAt) (2mA, 20 minutos, 3 dias). Eletrodos foram posicionados com o ânodo em C1 ou C2, enquanto o cátodo foi posicionado em Fp2 ou Fp1, respectivamente. Os grupos foram avaliados em quatro períodos diferentes com questionários específicos, testes funcionais e isocinéticos: pré-estimulação, pós 30 minutos, pós 3 semanas e pós 8 semanas da tDCS. **Resultados:** Dois pacientes do grupo *sham* desistiram do estudo após as três sessões. Dados demográficos, tipos de MAS, duração de doença e atividade de doença foram semelhantes entre os grupos GSh e GAt. Após as intervenções, o grupo GAt apresentou melhora significativa na oitava semana de aspectos físicos da SF-36, em cada avaliação de média e melhor resultado do Teste *Timed Up-and-Go* (TUG), além de melhores valores no pico de torque (PT) do membro inferior estimulado ($P < 0,05$). Os aspectos emocionais do SF-36 pioraram apenas no grupo GSh ($P < 0,001$). A adesão dos pacientes, que permaneceram no estudo, ao protocolo foi de 100% e não foram reportados eventos adversos graves, incluindo recidivas de doenças. **Conclusões:** Esse estudo evidencia a segurança do tDCS, assim como sua potencial eficácia em melhora de força e função muscular em pacientes com MAS. Novos estudos com

amostras maiores e mais sessões de tDCS são necessários para corroborar os resultados desse estudo.

Descritores: Estimulação transcraniana por corrente contínua; Miopatia inflamatória; Miosite; Qualidade de vida; Reabilitação; Segurança.

ABSTRACT

SOUSA LFA. *Transcranial electrical stimulation in patients with systemic autoimmune myopathies* [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo"; 2022.

Introduction: The systemic autoimmune myopathies (SAMs) are a heterogeneous group of diseases that can be classified in dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), antisynthetase syndrome (ASSD), immune-mediated necrotizing myopathies (IMNM) and inclusion body myositis. In the last few years, despite the evolution of pharmacological treatment, SAMs continue to be associated with high morbidity and functional disability. In this context, new rehabilitation techniques already approved for other diseases, such as noninvasive brain stimulation, including transcranial direct current stimulation (tDCS), could potentially improve the functionality and quality of life of these patients. **Objective:** We aimed to assess the safety and efficacy of tDCS in patients with SAMs. **Methods:** This prospective, randomized, sham-controlled, double-blind, study included 20 patients with SAMs allocated into two groups to receive sham (GSh) or active tDCS (GAt) (2mA, 20 minutes, 3 days). Electrodes were positioned with the anode over the C1 or C2, whereas the cathode was placed over the Fp2 or Fp1, respectively. The groups were evaluated in four periods with specific questionnaires, besides functional and isokinetic tests: pre-stimulation and 30 minutes, 3 weeks and 8 weeks post-tDCS. **Results:** Two patients from the sham group withdrew after the three sessions. The demographic data, type of myositis, disease duration, and disease status were similar between the active and sham tDCS groups. After the interventions, the physical aspects of SF-36 in week eight, mean and better Timed Up-and-Go (TUG) test at each evaluation, in addition to peak torque of stimulated inferior limb extension improved significantly in the active tDCS group ($P < 0.05$). The emotional aspect of SF-36 decreased only in the active tDCS group ($P < 0.001$). The adherence of patients who remained in the study was 100% and no serious adverse event was reported, including disease relapses. **Conclusions:** This study evidences the safety of tDCS, as well as its potential efficacy in improving muscle strength and function in SAMs patients. More studies with a larger sample and longer tDCS sessions are necessary to corroborate the results of the present study.

Descriptors: Transcranial direct current stimulation; Inflammatory myopathy; Myositis; Quality of life; Rehabilitation; Safety.

1. Introdução

1.1. Miopatias autoimunes sistêmicas

As miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) são um grupo heterogêneo de doenças reumáticas associadas à alta morbidade e incapacidade funcional (LUNDBERG et al., 2017; MCGRATH et al., 2018; CAVAGNA et al., 2018). Considerando os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e histopatológicos podem ser classificados em dermatomiosite (DM), dermatomiosite clinicamente amiopática, polimiosite (PM), síndrome antissintetase (SAS), miopatia necrosante imunomediada (MNIM) e miosite por corpos de inclusão (LUNDBERG et al., 2017; MCGRATH et al., 2018; CAVAGNA et al., 2018).

A incidência estimada anual das MAS é de aproximadamente 5,5 a 79 casos/milhão de habitantes (FURST et al., 2012; ODDIS et al., 1990; YU et al., 2013), com uma prevalência estimada em 2,9 a 34 pacientes/100 mil habitantes (BARNABE et al., 2012; DOBLOUG et al., 2015; BERNATSKY et al., 2015).

A DM e a PM são caracterizadas clinicamente pela presença de fraqueza muscular simétrica, progressiva e predominantemente proximal dos membros. Entretanto, manifestações extra esqueléticas também podem estar presentes, tais como as articulares, cardíacas, pulmonares e do trato gastrintestinal (SOUZA et al., 2011; SOUZA et al., 2012). No caso da DM há ainda envolvimento cutâneo, sendo as alterações clássicas denominadas heliótropo, sinais e pápulas de Gottron (SOUZA et al., 2012; LUNDBERG et al., 2017).

No caso da MNIM, o quadro muscular previamente mencionado é, em geral, de instalação aguda/subaguda e com um curso relativamente mais agressivo; portanto, são doenças musculares que podem levar a uma incapacidade funcional significativa (ALLENBACH et al., 2018; ALLENBACH et al., 2020).

Na SAS, até metade dos pacientes apresentam acometimentos articulares, principalmente na forma de poliartrite transitória não erosiva e não deformante (SHINJO et al., 2010). Além disso, pode ter acometimento pulmonar (> 60% dos casos), presença de febre no início da doença, fenômeno de Raynaud e “mãos de mecânico” (SHINJO et al., 2010; CAVAGNA et al., 2019). Ademais destes achados clínicos, estes pacientes apresentam autoanticorpos miosite-específicos denominados antissintetases.

Com a evolução do entendimento desse raro e heterogêneo grupo de doenças e das terapias de suporte tanto medicamentosas como não medicamentosas que vêm aumentando a sobrevida dos pacientes com MAS, cada vez fica mais importante termos novas opções que possam melhorar o prognóstico e qualidade de vida desses pacientes.

1.2. Abordagem terapêutica medicamentosa

Apesar dos avanços em relação a terapias medicamentosas, pelo fato de as MAS serem doenças heterogêneas, de baixa incidência e prevalência é complexo realizar ensaios clínicos randomizados e controlados para determinar a melhor estratégia terapêutica nas mesmas (SCHMIDT, 2018; SOUZA et al., 2019; LUNDBERG et al., 2021). Desta forma ainda não está definida a melhor terapia para pacientes com MAS. Apesar disto, preconiza-se o uso de glicocorticoide como escolha inicial no tratamento das miopatias autoimunes sistêmicas. Pacientes graves ou com fatores de mau prognóstico (fraqueza muscular marcante, úlceras cutâneas, doença pulmonar intersticial aguda extensa e disfagia severa) são tratados com pulsoterapia através de metilprednisolona (1 g, 1x/dia, 3-5 dias) (SCHMIDT, 2018; SOUZA et al., 2019; LUNDBERG et al., 2021). Após a pulsoterapia, utiliza-se a prednisona, via oral,

na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia. O esquema de desmame de prednisona é realizado caso a caso, levando em consideração as comorbidades, resposta ao tratamento medicamentoso inicial proposto e gravidade à abertura do quadro miopático.

Além do glicocorticoide, o uso de imunossupressores está indicado desde o início terapêutico (SCHMIDT, 2018; SOUZA et al., 2019; LUNDBERG et al., 2021), principalmente nos pacientes com fatores de mau prognóstico e/ou em que há recidiva da doença. Servem também para auxiliar na suspensão de glicocorticoides. Entre as principais opções utilizadas na prática diária estão: metotrexato (NEWMAN et al., 1995; SCHIOPU et al., 2012; RUPERTO et al., 2016), azatioprina (BUNCH et al., 1980; SCHIOPU et al., 2012), ciclosporina (KOTANI et al., 2011; RUPERTO et al., 2016) e micofenolato de mofetila (MAJITHIA et al., 2005; MORGANROTH et al., 2010). Na falha ou recidiva da doença, tem sido realizada a associação entre duas dessas medicações.

Outras drogas secundárias seriam: leflunomida (SANGLE et al., 2008; SOUZA et al., 2017), tacrolimus (ODDIS et al., 1999; MITSUI et al., 2011), ciclofosfamida (NAGAPPA et al., 2013). Opções como abatacepte (TJÄRNLUND et al., 2018) e tocilizumabe (NARAZAKI et al., 2011) são raramente usadas. O tofacitinibe começa a se destacar como opção em casos de MAS com acometimento cutâneo e pulmonar refratário (CHEN et al., 2019; PAIK et al., 2020). Nos casos de pacientes refratários, tem se preconizado o uso de rituximabe, biológico com ação anti-CD20 (ODDIS et al., 2013; AGGARWAL et al., 2014; SOUZA et al., 2018). Para pacientes com infecção secundária ou a depender da refratariedade à terapia inicialmente instituída, é proposta a administração de imunoglobulina intravenosa humana (2 g/kg, divididos em 2 a 5 dias) (DALAKAS et al., 1993; AGGARWAL et al., 2021).

1.3. Abordagem terapêutica não medicamentosa

Tratamentos não farmacológicos nas MAS também vêm sendo cada vez mais estudados. Sabe-se que, em geral, demora dois a três meses para que pacientes com MAS acamados voltem a realizar suas atividades físicas diárias de forma independente (KORTBEIN et al., 2008). A imobilidade prolongada, que acontece em pacientes que estão restritos ao leito, tem sido associada com importantes prejuízos musculoesqueléticos e metabólicos, ocasionando redução da massa muscular, diminuição da densidade mineral óssea e aumento de provas de atividade inflamatória, sendo essas alterações observadas dentro das primeiras semanas em pacientes que ficam acamados, e exacerbadas nos que possuem doença grave (PARRY et al., 2015; DIRKS et al., 2016; ARENTSON-LANTZ et al., 2016). A perda expressiva de massa muscular que ocorre durante a imobilidade e que leva a alterações musculoesqueléticas e metabólicas parece estar associada à diminuição de células satélites no músculo esquelético, o que por sua vez leva a uma robusta atrofia muscular em poucas semanas de desuso (ARENTSON-LANTZ et al., 2016).

Em pacientes acamados ou com limitação para a deambulação (decorrente da atividade da doença), a prevenção da atrofia muscular é um dos principais objetivos do tratamento, uma vez que reduz a limitação da doença, o tempo de restrição ao leito e melhora a qualidade de vida dos pacientes (WIESINGER et al., 1998a). Portanto, estratégias terapêuticas que possam melhorar a recuperação muscular de miopatias autoimunes sistêmicas e atenuar os declínios causados pelo tempo acamado devem ser empregadas nesses pacientes como forma de reabilitação.

Uma das formas de reabilitação que tem sido extensivamente sugerida para pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas é a prática de exercícios físicos. Até algum tempo atrás, exercícios físicos não eram prescritos em pacientes com MAS,

com o receio de que pudessem agravar a inflamação muscular (PLOTZ et al., 1989). Entretanto, diversos trabalhos têm demonstrado benefícios clínicos do exercício nessas doenças (WIESINGER et al., 1998a; WIESINGER et al., 1998b; MATTAR et al., 2014a; MATTAR et al., 2014b). Além dos benefícios previamente mencionados, os exercícios físicos em pacientes com MAS podem atenuar o processo inflamatório e a fadiga, aumentar a força e capilarização muscular, proporcionando assim uma melhora da qualidade de vida desses pacientes (ALEXANDERSON et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2018).

A terapia ocupacional também apresenta papel no tratamento não farmacológico de pacientes com MAS, com órteses e dispositivos de assistência para melhora funcional, principalmente em pacientes com déficit motor em membros superiores (MCGRATH et al., 2018).

Outro tipo potencial de intervenção não medicamentosa que poderia ajudar na reabilitação de pacientes com MAS seria a estimulação transcraniana não-invasiva. Trata-se de um método não invasivo que por energia elétrica, na qual se destaca a *Transcranial direct current stimulation* (tDCS) ou por meio magnético, no qual se destaca o *Transcranial magnetic stimulation* (TMS) conseguem estimular áreas cranianas que levariam a melhor reabilitação motora.

1.4. Estimulação transcraniana não-invasiva

A estimulação transcraniana, embora ainda não muito conhecida no meio médico, teve o início de seu desenvolvimento há séculos. As primeiras descrições de uso de estimulação elétrica para fins terapêuticos são da Grécia antiga, quando Plato e Aristóteles descreveram a habilidade do peixe torpedo em gerar efeitos terapêuticos a partir de descargas elétricas (SARMIENTO et al., 2016). Já no Império Romano,

surgiu o primeiro indício do uso de estimulação transcraniana como tratamento de cefaleia, utilizando o peixe torpedo sobre o couro cabeludo do paciente (SARMIENTO et al., 2016). Em 1801, após a invenção da bateria galvânica por Luigi Galvani, Giovanni Aldini realizou o primeiro tratamento com corrente direta em uma jovem paciente com depressão major na Itália (ZAGHI et al., 2009). Apenas em 1998, foi desenvolvido o que hoje seria a estimulação elétrica transcraniana moderna, quando Priori investigou a influência da estimulação no córtex cerebral utilizando estimulação não-invasiva (BRUNONI et al., 2012). Características de destaque da tDCS e TMS como o fato de serem não-invasivas, geralmente bem toleradas e com mínimos efeitos adversos despertaram grande interesse, gerando um progressivo aumento de estudos clínicos nos últimos anos (BRUNONI et al., 2012).

Ambas as técnicas de estimulação transcraniana não-invasiva, tDCS e TMS, têm a necessidade de um gerador de energia. No estimulador elétrico há dois ou mais eletrodos, sendo um deles sempre posicionado no couro cabeludo e que em meio a um gel (eletrólitos), gera uma corrente elétrica que entra ou sai do eletrodo para o corpo. Já no estimulador magnético, os eletrodos são substituídos por bobinas que geram um campo magnético no encéfalo. Em ambos os casos, o objetivo do método é a neuromodulação, que pode potencializar habilidades individuais, ou no caso deste estudo, auxiliar na reabilitação desses pacientes (PETERCHEV et al., 2012).

Em ambos os tipos de estimulação há diversas variáveis como a técnica a ser realizada (elétrica de corrente direta, de alta definição, de ruído randômico; magnética simples, repetitiva, de baixo campo), associadas ao estimulador tanto de ordem espacial (tamanho, formato, posição do estimulador transcraniano), como de ordem temporal (voltagem, largura e amplitude, frequência de pulso da energia) e associadas ao paciente como fatores anatômicos (espessura do couro cabeludo, formato do crânio) e fatores fisiológicos (idade, sexo, genética, uso de drogas concomitantes).

Pelo expressivo número de variáveis, contamos com meios de controlar o impacto da energia usada naquele paciente, sendo os melhores exemplos o eletrodo corrente-controlado no estimulador elétrico e a ressonância magnética no estimulador magnético, já que avalia as principais características paciente-dependentes (PETERCHEV et al., 2012).

O uso terapêutico da estimulação elétrica transcraniana já foi demonstrado em diversas doenças principalmente neuropsiquiátricas, como em depressão grave refratária, epilepsia, transtorno bipolar, enxaqueca e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (LEFAUCHEUR et al., 2017). O reflexo da consolidação dessa técnica na área é a sua aprovação pela agência regularizadora de terapias nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar pacientes refratários a terapia farmacológica em doenças como depressão grave com ou sem ansiedade associada, enxaqueca com aura, transtorno obsessivo compulsivo e cessação de tabagismo (BOON et al., 2018; COHEN et al., 2022).

1.4.1. Conceitos básicos da tDCS

Na tDCS há alguns conceitos que sempre devem ser seguidos ao planejar a estimulação do paciente, como o local alvo de estímulo cortical, fatores associados ao eletrodo de ordem temporal e espacial, assim como o tempo de estimulação e o número e frequência de sessões a serem realizadas (THAIR et al., 2017).

A definição do alvo e posicionamento dos eletrodos é um passo fundamental no planejamento terapêutico. Diversos métodos podem ser usados para posicionamento do alvo, como neuronavegação utilizando ressonância magnética ou TMS, mas o mais usado é o Sistema de Eletroencefalografia Internacional 10/20 e

10/10 (a depender da precisão do local da estimulação) (THAIR et al., 2017), sendo calculado a partir de quatro pontos básicos: nasion, inion, pontos pré-auriculares direito e esquerdo (10/20 SYSTEM POSITIONING MANUAL, 2012). O eletrodo ânodo, que é o classicamente excitatório, deve ficar alocado no alvo cortical a ser estimulado e o eletrodo cátodo, que é o inibitório, deve ficar alocado no hemisfério cortical contralateral, com pelo menos 8 cm de distância entre os eletrodos, conforme recomendado por modelo experimental (WAGNER et al., 2007). No caso do estímulo motor (M1), o eletrodo ânodo deve ser alocado em C1 ou C3 se o objetivo é estimular membros direitos e C2 ou C4 se o objetivo é estimular membros esquerdos (BRUNONI et al., 2012). Os pontos C1, no hemisfério esquerdo e C2, no hemisfério direito são os pontos mais adequados para estímulo de membros superiores e inferiores concomitantemente. Nesse caso, o eletrodo com a carga negativa (cátodo) deve ser posicionado na região supraorbitária contralateral (Fp2 quando ânodo em C1 e Fp1 quando ânodo em C2) (BRUNONI et al., 2012).

Os eletrodos mais usados têm suas áreas entre 25 cm² (5 x 5 cm) e 35 cm² (5 x 7 cm) (THAIR et al., 2017). Eles devem ser cobertos por uma esponja vegetal embebida com solução de soro fisiológico para gerar condutividade com o couro cabeludo. Geralmente são fixados na cabeça por tiras de velcro (THAIR et al., 2017).

Ao decidir a intensidade e duração do estímulo elétrico, o ideal é replicar protocolos já testados em determinado alvo cortical. Embora correntes com intensidade de até 4 mA já tenham sido testadas (CHHATBAR et al., 2017), as intensidades comumente utilizadas são de 1 e 2 mA, sendo o último o limiar de segurança recomendado para estudos clínicos (THAIR et al., 2017). A duração do estímulo pode alterar até mesmo o efeito da polaridade do eletrodo, com estímulos mais prolongados podendo causar efeito excitatório em cátodo e inibitório em ânodo (MONTE-SILVA et al., 2013). A duração de estímulo mais estudada é a de 20 minutos

(BRUNONI et al., 2012). O número e a frequência de sessões variam bastante de acordo com o protocolo usado, sendo o mais comum de 3 a 10 sessões de estímulo, com frequência variando de duas sessões ao dia, até uma sessão por semana (LEFAUCHEUR et al., 2017).

1.4.2. O potencial papel da tDCS nas miopatias autoimunes sistêmicas

A tDCS, além de ser um método relativamente barato e seguro, apresenta potencial em melhorar habilidades físicas como força e resistência muscular (MACHADO et al., 2019a), potência (LATTARI et al., 2020), flexibilidade (MIZUNO et al., 2017), aprendizado motor (PARMA et al., 2021) e coordenação motora (CARTER et al., 2017) chamando atenção como opção terapêutica em pacientes reumatológicos. A estimulação transcraniana não-invasiva através da tDCS tem demonstrado resultados promissores no controle de outras doenças reumatológicas como dor em pacientes com fibromialgia (JUNIOR et al., 2015; MENDONCA et al., 2016) e melhorando fadiga em pacientes com Síndrome de Sjögren (PINTO et al., 2021), mas ainda não foi testada em pacientes com MAS, levando ao interesse para realizar este estudo.

2. Objetivos

Os objetivos do presente estudo constituem em avaliar o efeito da tDCS em pacientes com MAS. Serão avaliados os seguintes itens:

Primário:

- Eficácia na função e força motora da aplicação de tDCS em pacientes com MAS.

Secundário:

- Segurança;
- Qualidade de vida após aplicação de tDCS em pacientes com MAS.

3. Pacientes e Método

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, *sham*-controlado realizado de agosto de 2018 a agosto de 2019. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (CAAE 95716618.7.0000.0068) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi registrado no *ClinicalTrials* (número 95716618.7.0000.0068).

3.2. Pacientes

Pacientes com DM e PM foram definidos de acordo com os critérios classificatórios da *European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) de 2017 (LUNDBERG et al., 2017), pacientes com SAS pelos critérios usados por Cavagna et al. (CAVAGNA et al., 2019), e MNIM pelos critérios propostos por Allenbach et al. (ALLENBACH et al., 2018). Os pacientes selecionados acompanham regularmente no ambulatório de MAS do HCFMUSP - SP. Vinte pacientes participaram do estudo, sendo a amostra calculada pelo software *GPower* considerando desfechos clínicos e laboratoriais.

3.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com:

- Idade \geq 18 anos;

- Critérios classificatórios adequados para DM, PM, SAS ou MNIM (conforme já descrito);
- Em remissão ou mínima atividade de doença de acordo com a pontuação do *International Myositis Assessment and Clinical Studies Group* (IMACS) (RIDER et al., 2018);
- Assinatura adequada do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com:

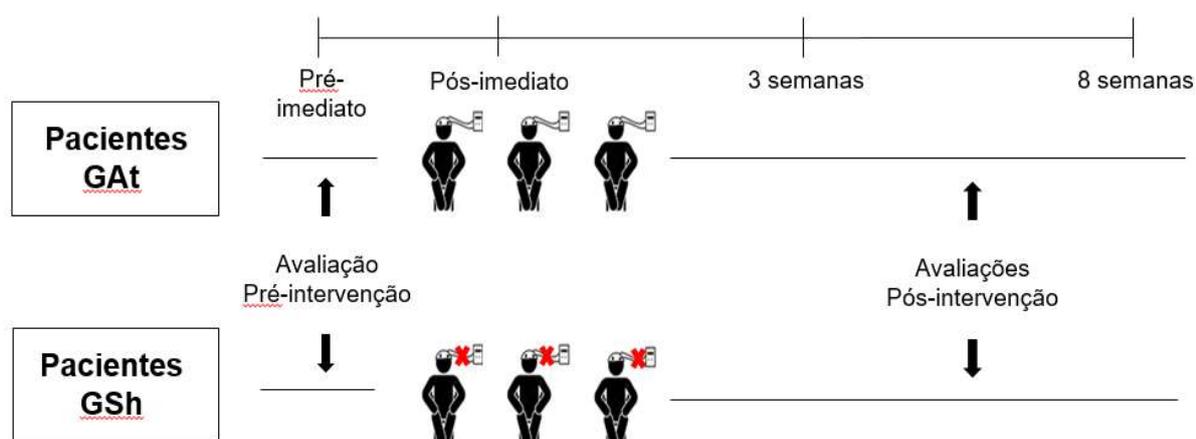
- Neoplasias;
- Gestação suspeita ou confirmada;
- Presença de marca-passo cardíaco;
- Presença de cliques ou próteses metálicas;
- Antecedente pessoal de crise convulsiva ou epilepsia;
- Drogas que atuem no sistema nervoso central, diminuindo o limiar convulsivo;
- Outras formas de miopatias, como neuromusculares ou metabólicas;
- Comprometimento significativo da musculatura dos membros inferiores (> 25% de atrofia muscular ou lipossustituição de coxas avaliada em ressonância magnética).

3.5. Protocolo

Os pacientes selecionados foram divididos randomicamente em dois grupos: Grupo com intervenção anodal ativa de tDCS (GAt) e anodal *sham* de tDCS (GSh),

ambos com duração de 20 minutos por 3 dias seguidos. Os grupos foram avaliados em 4 momentos distintos: pré-estimulação, 30 minutos, 3 semanas e 8 semanas após estimulação com tDCS. A avaliação de 30 minutos após o tDCS foi realizada sempre após a 1ª sessão (**Figura 1**). A randomização e alocação dos grupos foi realizada por um colaborador externo que não estava envolvido no estudo, utilizando um *software* próprio para randomização (*Random allocation software*) (SAGHAEI, 2004).

Figura 1 - Fluxograma de avaliação dos pacientes pós-randomização



GAt: Grupo ativo; GSh: Grupo *sham*

3.6. Dados demográficos, antropométricos e clínicos

Os dados idade, altura, peso corpóreo e etnia foram coletados de todos os pacientes. O índice de massa corpórea (IMC) de todos os pacientes foi calculado. Os hábitos de vida como etilismo e tabagismo foram obtidos. A prática e intensidade de atividades físicas pelos pacientes foram obtidas pelo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) adequadamente validado para a língua portuguesa (MATSUDO et al., 2012), sendo solicitado para que eles não modificassem o hábito de atividades físicas durante o protocolo. Comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, hipotireoidismo e obesidade) e tratamentos medicamentos associados (drogas anti-hipertensivas, levotiroxina, anti-diabéticos orais, estatinas, anti-depressivos) foram avaliados. Duração das MAS, tratamento com medicamentos imunossupressores sintéticos ou imunobiológicos (metotrexato, azatioprina, leflunomida, micofenolato mofetil, tofacitinibe ou rituximabe), assim como uso de glicocorticoide (dose atual e maior dose usada) foram coletados. A presença de anticorpos específicos e associados às MAS foram avaliados: anti-Mi-2, Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, SRP, Ku, Ro e PM/Scl foram avaliados usando um kit comercial (*Euroline, Myositis Profile 3, Euroimmun, Germany*) de acordo com o protocolo da fabricante; e anticorpo anti-HMGCR foi avaliado pelo método *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) usando proteína HMGCR recombinante e anticorpo anti-HMGCR policlonal (MyBioSource, CA, EUA). Atividade de doença utilizando o *Manual Muscle Testing-8* (MMT-8) (RIDER et al., 2011) foi avaliada em quatro momentos distintos (pré-estimulação, além de 30 minutos, 3 semanas e 8 semanas após estimulação com tDCS). Já os demais parâmetros de atividade de doença: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales* (MYOACT) (RIDER et

al., 2011), avaliação global de doença usando pontuação da escala visual analógica (EVA) do médico e do paciente (RIDER et al., 2011), *Health Assessment Quality* (HAQ) (EKDAHL et al., 1988; RIDER et al., 2011), *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) (CICONELLI et al., 1999; RIDER et al., 2011) e exames laboratoriais foram avaliados em três momentos distintos (pré-estimulação, além de 3 semanas e 8 semanas após estimulação com tDCS).

3.7. Avaliação laboratorial

Níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (DHL), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) foram coletados nos momentos pré-estímulo, além de 3 semanas e 8 semanas pós-tDCS.

3.8. Função e força muscular

Os pacientes foram avaliados em relação aos músculos flexores e extensores bilaterais de cotovelos e joelhos a partir de estudo isocinético computadorizado utilizando dinamômetro CYBEX 6000, sendo mensurada força muscular com valores de pico de torque, razão pico de torque/ peso corpóreo e trabalho total. Os testes foram realizados em duas sessões e o melhor valor absoluto das duas sessões foi selecionado. A exceção foi a primeira avaliação, quando sempre era realizada uma sessão de aprendizagem, antes das duas sessões oficiais.

A função muscular foi avaliada com os testes *Timed Up and Go* (TUG) (PONDAL et al., 2008) e *30-second Time Sit to Stand Test* (TSST) (JONES et al., 1999). Os testes também foram realizados em duas sessões e o melhor valor absoluto das duas

sessões foi selecionado, assim como a média. A exceção novamente foi a primeira avaliação, quando sempre era realizada uma sessão de aprendizagem, antes das duas sessões oficiais.

Os testes isocinéticos e de função muscular foram realizados nos momentos pré-estimulação, além de 30 minutos, 3 semanas e 8 semanas após estimulação com tDCS. A avaliação de 30 minutos após o tDCS foi realizada sempre após a primeira sessão.

3.9. Definição de remissão de doença

A atividade de doença foi avaliada de acordo com a pontuação do IMACS, sendo definida como remissão de doença quando o paciente apresentava período ≥ 6 meses sem atividade de doença e sem receber qualquer medicamento terapêutico para a miosite (ODDIS et al., 2005).

3.10. tDCS anodal

A tDCS anodal foi alimentada por uma bateria *DC generator* (Activadose II, EUA) usando dois eletrodos medindo 5 x 7 cm (35 cm²) (Ibramed, Brasil) cobertos por uma esponja vegetal embebida com solução de soro fisiológico e fixada na cabeça por tiras de velcro. Os eletrodos foram posicionados de acordo com o Sistema de Eletroencefalografia Internacional 10/10 para melhor localização de M1 (10/20 SYSTEM POSITIONING MANUAL, 2012). O eletrodo com carga positiva (ânodo) foi posicionado em C1 ou C2 (contralateral ao membro dominante) e o eletrodo com a carga negativa (cátodo) foi posicionado na região supraorbitária ipsilateral ao membro

dominante (Fp2 ou Fp1). O tDCS ativo foi aplicado com corrente elétrica contínua de intensidade de 2 mA e densidade de 0,057 mA/cm² por 20 minutos. Já o tDCS *sham* foi aplicado com os mesmos parâmetros, mas com duração de apenas 30 segundos de estimulação, de acordo com parâmetros classicamente utilizados na literatura para *sham*, já que seria um tempo suficiente para o paciente perceber o estímulo, porém sem efeito estimulador no cérebro (GANDIGA et al., 2006). Durante a aplicação de tDCS, os pacientes se mantinham sentados. Após a sessão de tDCS, eram aguardados 30 minutos para reiniciar as reavaliações conforme protocolo realizado em estudos prévios (TANAKA et al., 2011; VARGAS et al., 2018).

3.11. Segurança e efeitos adversos

A segurança foi cuidadosamente avaliada durante o seguimento de todos os participantes em relação a reativação de doença ou complicações clínicas. Os efeitos adversos foram avaliados após cada uma das sessões de tDCS a partir de um questionário adequado com perguntas sobre sensações desconfortáveis como queimação, picada, formigamento, prurido, cefaleia e náusea.

3.12. Análise estatística

As características gerais iniciais dos pacientes dos dois grupos foram representadas por número (porcentagem) e comparadas através de teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Já as características gerais compostas por variáveis contínuas foram representadas por média \pm desvio padrão e comparadas

através do teste *t* de *Student* (dados simétricos) ou mediana com interquartil 25% - 75% e comparadas por teste de Mann-Whitney (dados assimétricos).

Os parâmetros de extensão e flexão foram descritos segundo grupos, lados de dominância do membro e momentos de avaliação, enquanto que os demais parâmetros foram descritos segundo grupos e momentos de avaliação com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparados entre os fatores de interesse com uso de equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição marginal normal e usando gama apenas para CPK, conforme assimetria de distribuição dos dados e função de ligação identidade, supondo matriz de correlações auto-regressiva de primeira ordem entre os momentos de avaliação e/ou lados de dominância. O *P* resultante de comparações entre grupos, sem considerar momentos diferentes foi representado como *P*Grupo; o *P* resultante da comparação entre momentos diferentes, sem considerar os diferentes grupos foi representado como *P*Momento; o *P* resultante da comparação de lados diferentes, sem considerar grupos ou momentos diferentes foi representado como *P*Lado; o *P* resultante da comparação entre grupos levando em consideração também diferentes momentos de avaliação foi representado como *P*Grupo**Momento*; o *P* resultante da comparação entre lados, considerando também os grupos foi representado como *P*Lado**Grupo*; o *P* resultante da comparação entre lados, considerando também momentos de avaliação diferentes foi representado como *P*Lado**Momento*; e o *P* resultante da comparação entre lados, levando em consideração tanto momentos de avaliação como grupos diferentes foi representado como *P*Grupo**Momento***Lado*. Todas as análises foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni quando significativas para identificar entre quais grupos, lados ou momentos ocorreram as diferenças nos parâmetros.

Foram descritos o desconforto e a crença no estímulo segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a existência de associação com uso de teste exato de Fisher.

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 20.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4. Resultados

4.1. Características da amostra

Vinte participantes foram avaliados de agosto de 2018 a agosto de 2019. Dez pacientes foram alocados randomicamente em GAt e dez pacientes foram alocados randomicamente em GSh. Um total de 18 pacientes (90%) completaram o estudo na semana 8. Dois pacientes do grupo GSh desistiram do estudo. Eles perderam o seguimento após as três sessões de estímulo *sham* devido a problemas pessoais, não tendo qualquer relação com complicações da estimulação *sham*. Os dados demográficos e antropométricos, tipos de MAS, hábitos de vida, assim como características do tratamento foram similares entre os dois grupos ($P > 0,05$) (**Tabela 1**). No seguimento de oito semanas, os pacientes mantiveram o mesmo tratamento para MAS e não mudaram seus hábitos de vida (**Figura 1**).

Resultados gerais dos diferentes desfechos estão listados na **Tabela 2**.

4.2. Desfechos primários

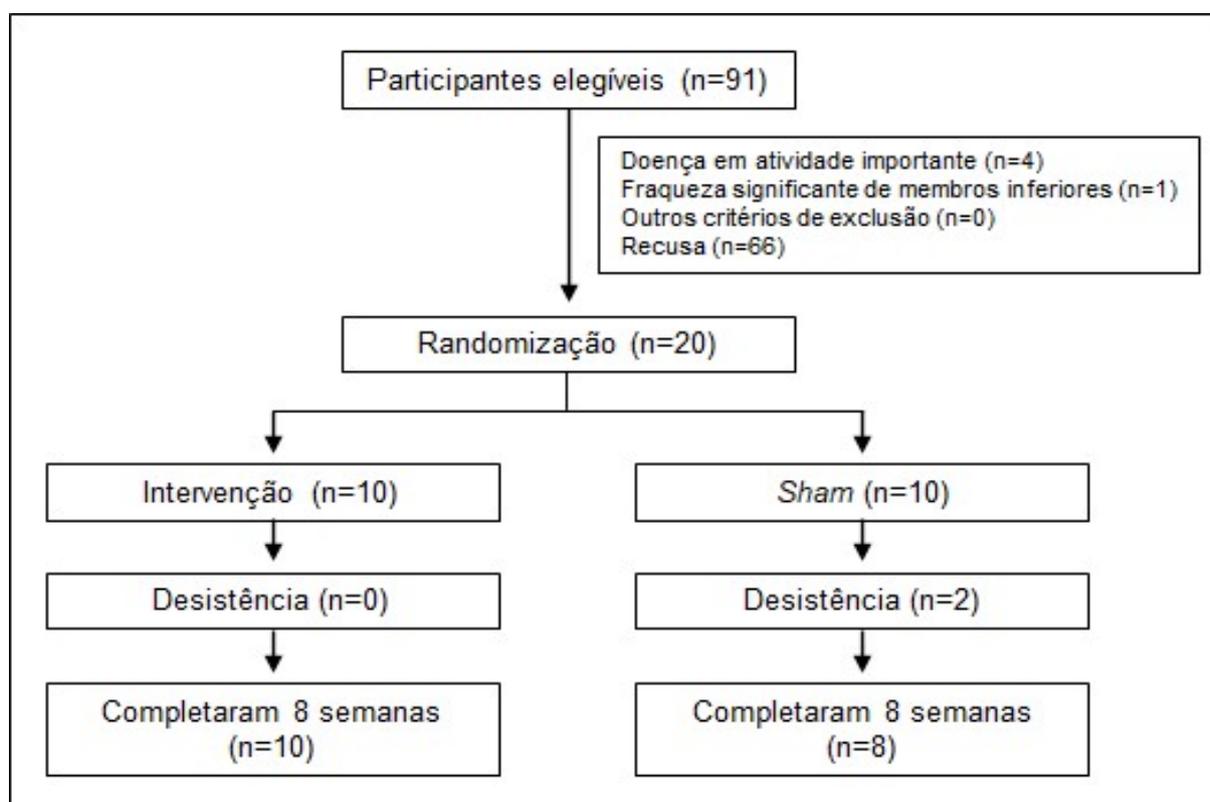
4.2.1. Testes funcionais

O grupo GAt apresentou melhora em relação ao melhor valor e média de TSST entre cada uma das avaliações ($P < 0,05$) (**Tabelas 3 e 5**). Por outro lado, no grupo GSh, o maior valor e valor médio de TSST melhoraram comparando o período pré-tDCS e os demais períodos (30 minutos, 3 semanas e 8 semanas após tDCS) ($P < 0,05$), mas o grupo GSh apresentou piora do melhor valor e valor médio entre a terceira e oitava semana ($P < 0,001$). O valor médio e melhor de TUG melhorou do momento pré-tDCS em relação a 30 minutos e 3 semanas após o tDCS,

independentemente do grupo ($P < 0,05$), mas não apresentou resultados com diferença significativa relacionadas ao momento pós oitava semana.

Não foram encontrados outros resultados estatisticamente significativos envolvendo testes funcionais.

Figura 2 - Fluxograma da seleção dos pacientes



4.2.2. Testes isocinéticos (testes de extensão)

Os valores de pico de torque absoluto e pico de torque ajustado por peso corpóreo de extensão de membros inferiores apresentaram valores maiores no membro dominante quando comparados ao membro não dominante no grupo GAt ($P < 0,05$), diferentemente do grupo GSh, que apresentou valores maiores no membro não dominante em relação ao membro dominante ($P < 0,05$) (**Tabelas 4 e 6**). O trabalho total de extensão de membro inferior foi inferior no membro dominante em relação ao membro não dominante apenas no grupo GSh ($P < 0,001$).

Os valores de pico de torque absoluto, pico de torque ajustado por peso e trabalho total de extensão de membros superiores apresentaram melhora entre o período pós-tDCS imediato e três semanas, independentemente do grupo (respectivamente $P = 0,049$, $P = 0,041$ e $P = 0,024$) (**Tabelas 4 e 6**).

4.2.3. Testes isocinéticos (testes de flexão)

Os valores de pico de torque absoluto, pico de torque ajustado por peso e trabalho total de flexão de membros superiores foram maiores no membro dominante quando comparados com o membro não dominante, independentemente do grupo ou momento de avaliação ($P < 0,001$) (**Tabelas 4 e 6**). Em relação ao pico de torque absoluto de flexão de membro inferior, o lado dominante foi novamente superior quando comparado ao membro não dominante, independentemente do grupo ou momentos de avaliação ($P = 0,042$).

Não foram encontrados outros resultados estatisticamente significativos envolvendo testes isocinéticos.

Tabela 1 - Características gerais basais dos pacientes dos grupos ativo e *sham*

Variáveis	GAt (N=10)	GSh (N=8)	P
Dados demográficos			
Idade (anos)	42,8±18,4	54,5±12,7	0,131
Sexo feminino	10 (100)	8 (100)	>0,999
Etnia branca	8 (80,0)	6 (75,0)	>0,999
Doença			
Dermatomiosite	5 (50,0)	3 (37,5)	0,664
Polimiosite	0	1 (12,5)	-
Síndrome antissintetase	2 (20,0)	1 (12,5)	>0,999
MNIM	3 (30,0)	3 (37,5)	>0,999
Peso (kg)	71,0 (64,5-83,5)	75,5 (72,3-81,3)	0,173
IMC (kg/m ²)	26,4±6,5	31,3±3,9	0,065
Etilismo	0	0	-
Tabagismo	2 (20,0)	0	-
Atividade física	7 (70,0)	6 (75,0)	>0,999
Duração de doença (anos)	3,2 (1,3-4,5)	3,6 (3,1-6,4)	0,315
Autoanticorpos	4 (40,0)	3 (37,5)	>0,999
Tratamento			
Glicocorticoide			
Uso atual	3 (30,0)	1 (12,5)	0,558
Dose (mg/dia)	2,5±4,2	2,5±7,1	>0,999
Metotrexato	5 (50,0)	3 (37,5)	0,664
Azatioprina	3 (30,0)	2 (25,0)	>0,999
Leflunomida	1 (10,0)	0	-
Micofenolato de mofetila	2 (20,0)	0	-
Tofacitinibe	0	1 (12,5)	-
Rituximabe	2 (20,0)	0	-
Uso atual imunossupressor	9 (90,0)	6 (75,0)	0,599

Resultados expressos em média ± desvio padrão, mediana (interquartil 25% - 75%) ou número (porcentagem).

GAt: Grupo ativo; GSh: Grupo *sham*; MNIM: Miopatia necrosante imunomediada; IMC: Índice de massa corpórea.

Tabela 2 - Dados gerais de pacientes dos grupos ativo e sham

Variáveis	Grupo sham				Grupo ativo			
	Pré-tDCS	Pós-tDCS	Semana 3	Semana 8	Pré-tDCS	Pós-tDCS	Semana 3	Semana 8
Pontuações IMACS								
MMT-8 (0-80)	79 (76-80)	79 (78-80)	80 (78-80)	80 (79-80)	80 (79-80)	80 (79-80)	80 (79-80)	80 (80-80)
HAQ (0,00-3,00)	0,00 (0,00-0,31)	0,00 (0,00-0,31)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
MYOACT (0-10)	0,03 (0,00-0,07)	0,03 (0,00-0,07)	0,03 (0,00-0,05)	0,00 (0,00-0,00)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
EVA paciente (0-10)	2,0 (0,5-4,0)	2,0 (0,5-4,0)	1,5 (0,0-3,8)	0,0 (0,0-2,0)	0,5 (0,0-3,3)	0,5 (0,0-3,3)	0,0 (0,0-1,4)	0,0 (0,0-1,4)
EVA médico (0-10)	0,0 (0,0-0,9)	0,0 (0,0-0,9)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,1)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
Creatinofosfoquinase (U/L)	166 (71-284)	166 (71-284)	115 (70,8-154)	99 (79-166)	208 (120-284)	208 (120-284)	133 (76-239)	128 (128-240)
Desidrogenase láctica (U/L)	191 (164-214)	191 (164-214)	192 (176-232)	211 (199-250)	191 (179-213)	191 (179-213)	188 (179-233)	189 (189-207)
Aspartato aminotransferase (U/L)	22 (17-27)	22 (17-27)	19 (16-25)	18 (17-30)	22 (17-29)	22 (17-29)	21 (18-25)	21 (21-24)
Alanina aminotransferase (U/L)	23 (18-25)	23 (18-25)	22 (18-26)	19 (17-26)	22 (18-29)	22 (18-29)	21 (17-29)	21 (21-28)
Parâmetros de função muscular								
Teste sit-and-stand, melhor (repetições)	13,0 (11,8-15,5)	14,0 (12,0-16,5)	14,0 (12,0-19,0)	15,0 (13,0-17,5)	15,0 (10,8-17,8)	16,0 (10,3-18,5)	16,5 (11,8-17,8)	15,0 (11,5-17,8)
Teste sit-and-stand, média (repetições)	12,8 (11,8-14,9)	13,8 (11,9-16,3)	14,0 (12,0-18,8)	14,0 (12,8-17,5)	14,8 (10,4-17,3)	15,8 (10,1-18,1)	16,0 (11,6-17,4)	14,8 (11,5-16,9)
Teste timed up-and-go, melhor (s)	7,6 (6,3-8,5)	7,3 (6,0-7,8)	6,7 (6,2-7,9)	7,2 (6,0-8,2)	6,9 (6,2-8,7)	6,6 (5,9-8,4)	6,8 (6,3-8,4)	7,2 (6,6-7,9)
Teste timed up-and-go, média (s)	7,7 (6,6-8,6)	7,4 (6,2-8,0)	6,7 (6,3-8,0)	7,2 (6,2-8,3)	7,1 (6,2-8,8)	6,7 (6,1-8,5)	6,9 (6,3-8,4)	7,3 (6,6-7,9)
Domínios do SF-36								
Capacidade funcional	82,5 (62,5-95,0)	82,5 (62,5-95,0)	87,5 (85,0-98,8)	92,5 (86,3-100)	92,5 (81,3-100)	92,5 (81,3-100)	92,5 (90,0-100)	100 (95,0-100)
Aspectos físicos	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)
Dor	66,5 (61,0-96,0)	66,5 (61,0-96,0)	92,0 (84,0-100)	100 (84,0-100)	100 (91,7-100)	100 (91,7-100)	100 (90,3-100)	100 (72,0-100)
Estado geral de saúde	72,0 (59,5-80,8)	72,0 (59,5-80,8)	57,0 (42,0-78,3)	64,5 (62,0-79,5)	84,5 (62,0-100)	84,5 (57,0-100)	62,0 (50,7-92,5)	77,0 (54,5-90,2)
Vitalidade	62,5 (52,5-78,8)	62,5 (52,5-78,8)	77,5 (67,5-83,8)	82,5 (72,5-90,0)	82,5 (52,5-92,5)	82,5 (52,5-92,5)	77,5 (50,0-100)	87,5 (57,5-96,3)
Aspectos sociais	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)
Aspectos emocionais	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)
Saúde mental	84,0 (58,0-88,0)	84,0 (58,0-88,0)	82,0 (73,0-92,0)	90,0 (78,0-98,0)	80,0 (63,0-97,0)	80,0 (63,0-97,0)	86,0 (68,0-94,0)	86,0 (86,0-97,0)
Eventos adversos sérios	0	0	0	0	0	0	0	0

Dados expressos em mediana (interquartil 25% - 75%).

tDCS: *Transcranial direct current stimulation*; IMACS: *International Myositis Assessment and Clinical Studies Group*; MMT: *Manual Muscle Testing*; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Scales*; EVA: *Escala visual analógica*; SF-36: *36-Item Short-Form Health Survey*.

Tabela 3 - Comparação de MMT, função muscular, SF-36, atividade de doença e dados laboratoriais entre os grupos

Variáveis	GSh				GAt				p Grupo	p Momento	p Grupo*Momento
	Pré-tDCs	Pós-tDCs	3 semanas	8 semanas	Pré-tDCs	Pós-tDCs	3 semanas	8 semanas			
MMT (0-80)	78,1 ± 2,3	79 ± 1,2	79,4 ± 0,9	79,8 ± 0,5	79,4 ± 1,4	79,6 ± 0,8	79,6 ± 0,7	80 ± 0	0,181	0,003	0,255
TSST, melhor	14,5 ± 3,7	15,4 ± 4,7	16,3 ± 5,2	15,9 ± 5,7	14,2 ± 3,9	15,2 ± 4,7	15,8 ± 5,1	15,9 ± 4,9	0,916	<0,001	<0,001
TSST, média	14,2 ± 3,6	15,1 ± 4,8	15,9 ± 5,1	15,5 ± 5,3	13,9 ± 3,7	14,9 ± 4,7	15,6 ± 5,1	15,6 ± 4,8	0,922	<0,001	<0,001
TUG, melhor	7,5 ± 1,8	7,3 ± 1,8	7,3 ± 1,7	7,4 ± 1,5	7,4 ± 1,3	7 ± 1	6,9 ± 1	7,1 ± 1,2	0,660	0,001	0,772
TUG, média	7,6 ± 1,9	7,3 ± 1,8	7,4 ± 1,7	7,5 ± 1,5	7,5 ± 1,3	7,1 ± 0,9	7 ± 1	7,2 ± 1,2	0,680	0,002	0,778
Capacidade funcional	78,1 ± 21,5		83,8 ± 22,6	86,9 ± 21,7	89,5 ± 12,8		90,5 ± 13,2	92 ± 20,2	0,358	0,154	0,508
Aspectos físicos	100 ± 0		100 ± 0	100 ± 0	92,5 ± 23,7		92,5 ± 23,7	95 ± 15,8	0,381	<0,001	<0,001
Dor	73,8 ± 18,9		90,5 ± 10,9	91,3 ± 13,9	83,6 ± 22,5		90,2 ± 21,2	84 ± 27,9	0,930	0,002	0,154
Estado geral saúde	68 ± 21,8		58,3 ± 23,9	70,5 ± 14,2	76,9 ± 22,6		68,4 ± 21,5	74,7 ± 19,6	0,349	0,021	0,786
Vitalidade	65,6 ± 15,2		75 ± 10,4	82,5 ± 11,3	74,5 ± 25		73,5 ± 27,4	75 ± 31,1	0,997	0,214	0,236
Aspectos sociais	96,9 ± 8,8		100 ± 0	100 ± 0	93,8 ± 19,8		93,8 ± 19,6	90 ± 31,6	0,439	0,542	0,510
Aspectos emocionais	100 ± 0		100 ± 0	100 ± 0	93,3 ± 21,2		90 ± 31,6	90 ± 31,6	0,381	<0,001	<0,001
Saúde mental	74,5 ± 18,9		81,5 ± 10,5	88,5 ± 9,4	76 ± 24,2		76 ± 29,9	79,6 ± 29,7	0,684	0,003	0,111
CPK (U/L)	188,6 ± 122,6		128 ± 74,4	126,8 ± 73,3	234,1 ± 170,3		170,4 ± 128,5	163,9 ± 122	0,409	0,005	0,979
DHL (U/L)	193,4 ± 31,7		203,5 ± 33,8	222 ± 32	196,6 ± 45,1		198,5 ± 45,7	191,4 ± 40,2	0,516	0,391	0,094
AST (U/L)	21,9 ± 5,2		20 ± 4,7	21,5 ± 6,7	22,3 ± 6,3		21,3 ± 4,6	20,4 ± 5,7	0,925	0,466	0,578
ALT (U/L)	22,6 ± 6,4		21,4 ± 5,9	20 ± 4,9	23,2 ± 10,6		22,6 ± 8,1	21,2 ± 6,5	0,744	0,440	0,973
EVAp (0-10)	2,3 ± 1,9		1,9 ± 2,1	0,9 ± 1,2	1,4 ± 1,9		0,8 ± 1,4	1 ± 2	0,407	0,042	0,086
EVAm (0-10)	0,3 ± 0,5		0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,7	0,2 ± 0,3		0 ± 0	0 ± 0	0,256	0,239	0,784
HAQ (0-3)	0,2 ± 0,3		0 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0		0 ± 0	0 ± 0	0,114	0,050	0,131
MYOACT (0-10)	0 ± 0,1		0 ± 0,1	0 ± 0	0 ± 0		0 ± 0	0 ± 0	0,047	0,007	0,010

Dados expressos em média ± desvio padrão.

GSh: Grupo sham; GAt: Grupo ativo; tDCS: *Transcranial direct current stimulation*; PGrupo: P da comparação dos valores das médias entre os grupos, sem considerar momentos diferentes de avaliação; PMomento: P da comparação dos valores das médias de momentos diferentes de avaliação, sem considerar valores diferentes entre os grupos; PGrupo*Momento: P da comparação de valores entre grupos, considerando diferentes momentos de avaliação; SF-36: *36-Item Short-Form Health Survey*; MMT: *Manual Muscle Testing*; TSST: *30-second Timed sit to stand*; TUG: *Timed up and go*; CPK: Creatinofosfoquinase; DHL: Desidrogenase láctica; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; EVAp: Escala visual analógica do paciente; EVAm: Escala visual analógica do médico; HAQ: *Health Assessment Quality*; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale*.

Tabela 4 - Comparação dos testes isocinéticos de flexão e extensão entre os grupos

Variáveis	GSh		GAt		P Grupo	P Momento	P Lado	P Grupo*Momento	P Grupo*Lado	P Momento*Lado	P Grupo*Momento*Lado
	Lado dominante	Lado não dominante	Lado dominante	Lado não dominante							
PT (n-m) MS extensão					0,931	0,045	0,767	0,792	0,835	0,130	0,904
Pré-tDCs	26,1 ± 8,1	27,3 ± 10,4	26,1 ± 8,8	27 ± 7,5							
Pós-tDCs	29 ± 10,3	27,3 ± 7,9	27,3 ± 8,4	27,1 ± 8,7							
3 semanas	29,4 ± 8,7	30,9 ± 8,5	30,5 ± 8,1	32,2 ± 6,9							
8 semanas	30 ± 10,2	29,1 ± 9,5	31,3 ± 8,3	29,9 ± 9,2							
PT (n-m) MI extensão					0,589	0,469	0,353	0,484	<0,001	0,459	0,278
Pré-tDCs	114,4 ± 37,5	121,5 ± 41,6	132,9 ± 50,2	125,4 ± 52,9							
Pós-tDCs	116,4 ± 33,7	120,5 ± 35,6	128,9 ± 44	126,9 ± 41,4							
3 semanas	119 ± 35,5	126,5 ± 37,4	134,2 ± 51,7	124,9 ± 48,1							
8 semanas	113,1 ± 37,5	118,1 ± 39,4	137,5 ± 45,4	123,9 ± 41,1							
PT (P/C) % MS extensão					0,361	0,039	0,911	0,630	0,866	0,152	0,950
Pré-tDCs	32,5 ± 10,7	33,4 ± 11	36,3 ± 12,4	36,9 ± 9,2							
Pós-tDCs	36 ± 13,3	34,3 ± 11,3	37,8 ± 11,5	37,4 ± 11,4							
3 semanas	36,4 ± 11,7	38,4 ± 10,6	42,4 ± 12,9	44,9 ± 11,9							
8 semanas	37,5 ± 14	36,2 ± 12,9	43,8 ± 13,1	41,7 ± 13,9							
PT (P/C) % MI extensão					0,260	0,315	0,337	0,458	<0,001	0,362	0,171
Pré-tDCs	141,8 ± 41,2	151,2 ± 51,5	183,6 ± 69,9	173,9 ± 75							
Pós-tDCs	144,9 ± 40,4	150,5 ± 45,4	178,4 ± 62,9	175,8 ± 60,6							
3 semanas	148,8 ± 46,5	159,2 ± 54,1	186,3 ± 74	173,5 ± 70,2							
8 semanas	140,8 ± 47,6	148 ± 55,1	190,2 ± 65,3	171,4 ± 60,2							
Trabalho total (J) MS extensão					0,809	0,029	0,677	0,767	0,237	0,067	0,596
Pré-tDCs	158,9 ± 50,6	163,8 ± 69	152,7 ± 60,4	155,8 ± 50,5							
Pós-tDCs	177,5 ± 65,7	160,8 ± 49,7	155,6 ± 56,6	158,3 ± 58,4							
3 semanas	179,1 ± 52,6	185,8 ± 58,9	176,7 ± 56,4	187,3 ± 53,8							
8 semanas	187,4 ± 65,6	175,3 ± 59,9	181,2 ± 60,1	173,1 ± 59,8							
Trabalho total (J) MI extensão					0,613	0,463	0,007	0,486	<0,001	0,586	0,459
Pré-tDCs	457,9 ± 164,1	505,6 ± 189,4	530,6 ± 202,7	523,1 ± 195,6							
Pós-tDCs	469,6 ± 143	505,5 ± 160,6	514,9 ± 166,5	529,8 ± 173,5							
3 semanas	484,8 ± 166,7	539,9 ± 175,6	534,5 ± 189,2	524,9 ± 180,5							
8 semanas	451,8 ± 173,8	493,4 ± 194,6	553,3 ± 165,9	514,8 ± 166,1							
PT (n-m) MS flexão					0,569	0,340	<0,001	0,587	0,202	0,361	0,568
Pré-tDCs	33,5 ± 12,8	31,8 ± 15,2	27,9 ± 8,7	27,9 ± 8,4							
Pós-tDCs	34,2 ± 12,6	30,6 ± 13,4	30,4 ± 10,9	29,6 ± 8,1							
3 semanas	32,5 ± 14,4	30,2 ± 13,5	29,9 ± 11,8	26,8 ± 9,4							
8 semanas	33,2 ± 13,8	29,6 ± 13,2	31,2 ± 11,3	28,6 ± 10,1							
PT (n-m) MI flexão					0,676	0,518	0,042	0,540	0,486	0,734	0,729
Pré-tDCs	66 ± 24,7	67 ± 24,4	63,7 ± 21,8	58,6 ± 26,6							
Pós-tDCs	63,4 ± 21,2	64 ± 24,5	64,4 ± 22,6	63,6 ± 26,9							
3 semanas	72,6 ± 27,3	68,6 ± 24,2	67,1 ± 26	64,1 ± 25,8							
8 semanas	73,9 ± 21	70,4 ± 26,7	66,3 ± 24,4	62,9 ± 24,4							
PT (P/C) % MS flexão					0,864	0,477	<0,001	0,668	0,581	0,647	0,615
Pré-tDCs	41 ± 13,1	38,8 ± 16,9	38,8 ± 13,2	38,2 ± 10,8							
Pós-tDCs	41,7 ± 10,8	37,5 ± 14,7	42 ± 14,9	41 ± 11,8							
3 semanas	39,5 ± 14,8	37 ± 14,9	41,5 ± 16,9	36,9 ± 12,8							
8 semanas	40,3 ± 12,8	36,4 ± 15,5	42,8 ± 15,4	39,2 ± 13,8							
PT (P/C) % MI flexão					0,810	0,482	0,089	0,443	0,240	0,738	0,633
Pré-tDCs	81,1 ± 25,1	84 ± 33,9	89,3 ± 34,6	82,2 ± 40,7							
Pós-tDCs	78,4 ± 24	79,8 ± 32,7	90 ± 35	89 ± 41,7							
3 semanas	90,7 ± 36,2	86,9 ± 36,3	92,8 ± 36,5	89,1 ± 38,8							
8 semanas	92,4 ± 27,7	88,9 ± 38,6	92,1 ± 36,8	87,4 ± 37,4							
Trabalho total (J) MS flexão					0,594	0,174	<0,001	0,323	0,250	0,369	0,493
Pré-tDCs	199,1 ± 85,1	190,1 ± 93,1	166,9 ± 61,1	157,2 ± 59,4							
Pós-tDCs	203,2 ± 77,2	178,7 ± 76,6	180 ± 78,1	171,8 ± 59,5							
3 semanas	188,5 ± 82,9	177 ± 91	170,6 ± 79,5	155,4 ± 73,7							
8 semanas	196,2 ± 90	167,5 ± 78,6	183,6 ± 82,1	167,1 ± 71,8							
Trabalho total (J) MI flexão					0,625	0,559	0,303	0,683	0,748	0,844	0,505
Pré-tDCs	282,5 ± 111,5	297,3 ± 126,3	270,9 ± 93,9	261,4 ± 117,6							
Pós-tDCs	280,3 ± 90,3	281,7 ± 123,7	282,5 ± 103,1	267,6 ± 114,8							
3 semanas	324,2 ± 128,7	302,4 ± 122	282,4 ± 123,4	280,2 ± 117,2							
8 semanas	320,4 ± 86,8	310,7 ± 123,3	284,9 ± 113,3	282,5 ± 107,7							

Dados expressos em média ± desvio padrão.

GSh: Grupo *sham*; GAt: Grupo ativo; tDCS: *Transcranial direct current stimulation*; PGrupo: P da comparação dos valores das médias entre os grupos, sem considerar momentos diferentes de avaliação; PMomento: P da comparação dos valores das médias de momentos diferentes de avaliação, sem considerar valores diferentes entre os grupos; PGrupo*Momento: P da comparação de valores entre grupos, considerando diferentes momentos de avaliação; PLado: P da comparação entre lados, sem considerar diferenças entre grupos ou momentos; PGrupo*Momento: P da comparação de valores entre grupos, considerando diferentes momentos de avaliação; PLado*Grupo: P da comparação entre lados, considerando também diferenças entre grupos; PLado*Momento: P da comparação entre lados, considerando também diferenças entre momentos; PGrupo*Momento*Lado: P da comparação entre

lados, considerando tanto diferenças entre momentos como lados; PT: Pico de torque; PT (P/C): Razão pico de torque/ peso corpóreo.

4.3. Desfechos secundários

4.3.1. Segurança

4.3.1.1. Eventos adversos

Um total de 60% dos pacientes no grupo GAt e 62,5% dos pacientes no grupo GSh apresentaram alguma sensação desconfortável durante os estímulos ativo e *sham*, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O efeito adverso mais comum foi prurido em regiões próximas aos eletrodos, especialmente no início do estímulo (50% em ambos os grupos). Os outros efeitos adversos foram sensação de picada, queimação e fadiga nas frequências de 20, 10, 10% e 12,5, 12,5 e 12,5% no grupo GAt e GSh, respectivamente ($P > 0,999$). Importante destacar que nenhum paciente de ambos os grupos apresentou qualquer efeito adverso que provocasse alteração da condição geral do paciente (**Tabela 7**).

4.3.1.2. Atividade de doença

Em relação aos domínios de SF-36, o aspecto físico aumentou 2,5 pontos na semana 8 em relação a outros momentos de avaliação apenas no grupo GAt ($P < 0,001$), enquanto o domínio emocional diminuiu 3,3 pontos em média todos os momentos pós-tDCS (3 e 8 semanas) em relação ao momento pré-tDCS no grupo GAt ($P < 0,001$). O domínio dor melhorou entre o momento pré-tDCS e após 3

semanas independentemente do grupo ($P = 0,002$) e o domínio saúde mental melhorou dos outros momentos de avaliação para a oitava semana pós-tDCS, também, independentemente do grupo ($P < 0,005$) conforme demonstrado nas **Tabelas 3 e 6**.

O valor médio de EVA dos pacientes diminuiu do momento pré-tDCS em relação à oitava semana, independentemente do grupo ($P = 0,037$), assim como os níveis médios de CPK diminuíram após as sessões de tDCS, também, independentemente do grupo ($P < 0,05$), mas dentro dos valores de referência nos dois grupos (**Tabelas 3 e 6**). Não foram observadas outras diferenças estatisticamente significativas envolvendo outras enzimas musculares. Em relação ao MYOACT, o grupo GSh apresentou melhores valores na semana 8 quando comparada aos demais momentos de avaliação ($P < 0,05$), embora o grupo GAt tenha mantido valores médios de MYOACT em 0 durante todo o seguimento. O MMT-8 melhorou entre o momento pré-tDCS e semanas 3 e 8 pós-tDCS, independentemente do grupo ($P < 0,05$), conforme demonstrado nas **Tabelas 3 e 5**.

Não houve outras diferenças estatisticamente significativas em HAQ, EVA médico, outros domínios de SF-36 (capacidade funcional, saúde geral, vitalidade e aspectos sociais), assim como outros exames laboratoriais (**Tabelas 3 e 6**).

Além disso, apesar das diferenças estatisticamente significativas entre momentos diferentes dentro dos dois grupos, não houve diferenças detectadas entre os grupos GAt e GSh.

Tabela 5 - Resultados de comparações múltiplas dos parâmetros de MMT e função muscular

Variáveis	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
MMT (0-80)	Pré-tDCs - 3 semanas	-0,72	0,27	1	0,046	-1,44	-0,01
	Pré-tDCs - 8 semanas	-1,11	0,31	1	0,002	-1,93	-0,30
TSST, melhor	GSh (Pré-tDCs) - GSh (Pós-tDCs)	-0,88	0,02	1	<0,001	-0,95	-0,80
	GSh (Pré-tDCs) - GSh (3 semanas)	-1,75	0,03	1	<0,001	-1,86	-1,64
	GSh (Pré-tDCs) - GSh (8 semanas)	-1,38	0,04	1	<0,001	-1,50	-1,25
	GSh (Pós-tDCs) - GSh (3 semanas)	-0,88	0,02	1	<0,001	-0,95	-0,80
	GSh (Pós-tDCs) - GSh (8 semanas)	-0,50	0,03	1	<0,001	-0,61	-0,39
	GSh (3 semanas) - GSh (8 semanas)	0,38	0,02	1	<0,001	0,30	0,45
	GAt (Pré-tDCs) - GAt (Pós-tDCs)	-1,00	0,02	1	<0,001	-1,07	-0,93
	GAt (Pré-tDCs) - GAt (3 semanas)	-1,40	0,03	1	<0,001	-1,49	-1,30
	GAt (Pré-tDCs) - GAt (8 semanas)	-1,84	0,04	1	<0,001	-1,96	-1,73
	GAt (Pós-tDCs) - GAt (3 semanas)	-0,40	0,02	1	<0,001	-0,47	-0,33
	GAt (Pós-tDCs) - GAt (8 semanas)	-0,84	0,03	1	<0,001	-0,94	-0,75
	GAt (3 semanas) - GAt (8 semanas)	-0,45	0,02	1	<0,001	-0,52	-0,37
TSST, média	GSh (Pré-tDCs) - GSh (Pós-tDCs)	-0,94	0,02	1	<0,001	-1,01	-0,87
	GSh (Pré-tDCs) - GSh (3 semanas)	-1,75	0,03	1	<0,001	-1,85	-1,65
	GSh (Pré-tDCs) - GSh (8 semanas)	-1,31	0,04	1	<0,001	-1,44	-1,19
	GSh (Pós-tDCs) - GSh (3 semanas)	-0,81	0,02	1	<0,001	-0,89	-0,74
	GSh (Pós-tDCs) - GSh (8 semanas)	-0,38	0,03	1	<0,001	-0,48	-0,27
	GSh (3 semanas) - GSh (8 semanas)	0,44	0,02	1	<0,001	0,37	0,51
	GAt (Pré-tDCs) - GAt (Pós-tDCs)	-1,00	0,02	1	<0,001	-1,07	-0,94
	GAt (Pré-tDCs) - GAt (3 semanas)	-1,51	0,03	1	<0,001	-1,61	-1,42
	GAt (Pré-tDCs) - GAt (8 semanas)	-1,78	0,04	1	<0,001	-1,89	-1,66
	GAt (Pós-tDCs) - GAt (3 semanas)	-0,51	0,02	1	<0,001	-0,58	-0,45
	GAt (Pós-tDCs) - GAt (8 semanas)	-0,78	0,03	1	<0,001	-0,87	-0,68
	GAt (3 semanas) - GAt (8 semanas)	-0,26	0,02	1	<0,001	-0,34	-0,19
TUG, melhor	Pré-tDCs - Pós-tDCs	0,32	0,09	1	0,001	0,10	0,55
TUG, média	Pré-tDCs - Pós-tDCs	0,31	0,09	1	0,002	0,08	0,54
	Pré-tDCs - 3 semanas	0,32	0,12	1	0,048	0,00	0,65

GSh: Grupo sham; GAt: Grupo ativo; tDCs: *Transcranial direct current stimulation*; MMT: *Manual Muscle Testing*; TSST: *Time sit to stand*; TUG: *Timed up and go*; gl: Grau de liberdade; IC: Intervalo de confiança.

4.4. Cegamento e adesão ao estudo

Um total de 5 pacientes (50%) do grupo GAt e 4 pacientes (50%) do grupo GSh acreditaram que foram ativamente estimulados por tDCs, demonstrando um cegamento adequado entre os grupos ($P > 0,999$) conforme **Tabela 7**.

Dois pacientes do grupo GSh perderam o seguimento após 3 sessões de estímulo *sham*, por problemas pessoais, não apresentando relação com efeito

adverso associado ao estímulo *sham*. Nenhum paciente do grupo GAt perdeu o seguimento (**Figura 2**).

Tabela 6 - Resultados de comparações múltiplas dos parâmetros de testes isocinéticos de flexão e extensão, SF-36, atividade de doença e dados laboratoriais

Variáveis	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	P	IC (95%)	
						Inferior	Superior
PT (n-m) MS extensão	Pós-tDCS - 3 semanas	-3,05	1,15	1	0,049	-6,09	-0,01
PT (n-m) MI extensão	GSh (dominante) - GSh (não dominante)	-5,94	1,77	1	0,005	-10,61	-1,28
	GAt (dominante) - GAt (não dominante)	8,15	1,58	1	<0,001	3,97	12,32
PT (P/C) % MS extensão	Pós-tDCS - 3 semanas	-4,16	1,54	1	0,041	-8,22	-0,10
PT (P/C) % MI extensão	GSh (dominante) - GSh (não dominante)	-8,14	2,22	1	0,001	-14,00	-2,29
	GAt (dominante) - GAt (não dominante)	11,00	1,98	1	<0,001	5,76	16,24
TT (J) MS extensão	Pós-tDCS - 3 semanas	-19,16	6,65	1	0,024	-36,71	-1,61
TT (J) MI extensão	GSh (dominante) - GSh (não dominante)	-45,05	9,57	1	<0,001	-70,30	-19,80
PT (n-m) MS flexão	Dominante - Não dominante	2,21	0,45	1	<0,001	1,34	3,09
PT (n-m) MI flexão	Dominante - Não dominante	2,29	1,13	1	0,042	0,08	4,50
PT (P/C) % MS flexão	Dominante - Não dominante	2,82	0,66	1	<0,001	1,52	4,12
TT (J) MS flexão	Dominante - Não dominante	15,40	2,61	1	<0,001	10,28	20,52
Aspectos físicos	GAt (Pré-tDCS) - GAt (8 semanas)	-2,50	0,10	1	<0,001	-2,80	-2,20
	GAt (3 semanas) - GAt (8 semanas)	-2,50	0,07	1	<0,001	-2,71	-2,29
Dor	Pré-tDCS - 3 semanas	-11,67	3,37	1	0,002	-19,75	-3,60
Estado geral de saúde	Resultados não significantes						
Aspectos emocionais	GAt (Pré-tDCS) - GAt (3 semanas)	3,30	0,10	1	<0,001	3,02	3,58
	GAt (Pré-tDCS) - GAt (8 semanas)	3,30	0,14	1	<0,001	2,90	3,70
Saúde mental	Pré-tDCS - 8 semanas	-8,80	2,61	1	0,002	-15,06	-2,54
	3 semanas - 8 semanas	-5,30	1,88	1	0,014	-9,79	-0,81
CPK (U/L)	Pré-tDCS - 3 semanas	62,16	19,23	1	0,004	16,13	108,20
	Pré-tDCS - 8 semanas	66,04	24,37	1	0,020	7,69	124,38
EVAp (0-10)	Pré-tDCS - 8 semanas	0,91	0,37	1	0,037	0,04	1,79
HAQ (0-3)	Resultados não significantes						
MYOACT (0-10)	GSh (Pré-tDCS) - GSh (8 semanas)	0,04	0,01	1	0,002	0,01	0,07
	GSh (Pré-tDCS) - GAt (8 semanas)	0,04	0,01	1	0,047	0,00	0,08
	GSh (3 semanas) - GSh (8 semanas)	0,03	0,01	1	0,003	0,01	0,05

GSh: Grupo *sham*; GAt: Grupo ativo; tDCS: *Transcranial direct current stimulation*; PT: Pico de torque; PT (P/C): Razão Pico de torque/peso corpóreo; TT: Trabalho total; SF-36: *36-Item Short-Form Health Survey*; CPK: Creatinofosfoquinase; EVAp: Escala visual analógica dos pacientes; HAQ: *Health Assessment Quality*; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale*; gl: Grau de liberdade; IC: Intervalo de confiança.

Tabela 7 - Dados sobre cegamento e eventos adversos

Variáveis	GSh (N=8)	GAt (N=10)	P
Acredita que estimulou			
Não	4 (50,0)	5 (50,0)	>0,999
Sim	4 (50,0)	5 (50,0)	>0,999
Desconforto			
Não	3 (37,5)	4 (40,0)	>0,999
Sim	5 (62,5)	6 (60,0)	>0,999
Prurido	4 (50,0)	5 (50,0)	>0,999
Ardência	1 (12,5)	2 (20,0)	>0,999
Queimação	1 (12,5)	1 (10,0)	>0,999
Fadiga/ sonolência	1 (12,5)	1 (10,0)	>0,999
Mudança no estado geral	0	0	-

Dados expressos em número (porcentagem).

GSh: Grupo *sham*; GAt: Grupo ativo.

5. Discussão

Este estudo prospectivo, *sham*-controlado, duplo cego, randomizado, é o primeiro a investigar a eficácia e segurança da tDCS em pacientes com MAS. Apesar do relativo pequeno número de participantes, este estudo é um dos com maior amostra com essas características nesse grupo de doenças raras. Além disso, os pacientes foram selecionados seguindo rigorosos critérios de exclusão e as características basais entre os grupos apresentaram valores muito semelhantes, com duplo cegamento satisfatório. O estudo demonstrou a segurança e potencial eficácia da tDCS nos pacientes com MAS em relação à melhora dos valores de TSST, pico de torque da extensão de membros inferiores e aspectos físicos do SF-36. Por outro lado, o estudo demonstrou uma potencial relação de piora do domínio emocional do SF-36 no grupo que realizou tDCS ativamente.

Primeiramente, a melhora no valor médio e melhor valor de TSST, tanto em pico de torque absoluto como ajustado por peso corpóreo na extensão de membro inferior no grupo GAt era esperado ao estimular M1 com tDCS. Desde as primeiras pesquisas com tDCS, diversos estudos vêm demonstrando seu papel em melhorar performance esportiva ao estimular córtex motor com tDCS anodal (SALES et al., 2016; MACHADO et al., 2019b). Além disso, já foi demonstrado o papel da tDCS na reabilitação de pacientes com déficit motor, incluindo pacientes com déficit motor pós-AVC, especialmente na fase crônica (TANAKA et al., 2011; ORRÙ et al., 2019). Vale destacar que estudos em pacientes pós-AVC usam não apenas a estratégia com tDCS anodal em M1 contralateral (conforme usado neste estudo), como também tDCS com cátodo em M1 contralateral e, até mesmo, estimulação bilateral. Além disso, alguns estudos já usaram a combinação de tDCS com outras intervenções adicionais, como treino de realidade virtual, terapia ocupacional e treinamento com assistência robótica (ILIC et al., 2016), propostas que poderão ser testadas futuramente também

em pacientes com MAS. A esclerose múltipla foi outra doença neurológica com déficit motor que apresentou bons resultados em pacientes a partir da estimulação com tDCS anodal em M1 contralateral ao membro inferior mais acometido pela doença (WORKMAN et al., 2019). Interessantemente, este estudo foi o primeiro a demonstrar potencial eficácia utilizando tDCS em pacientes com miopatias, de causa autoimune ou não. Além disso, ao demonstrar melhora no grupo GAt de função e força muscular com diferentes métodos (teste isocinético e funcional com TSST), nós destacamos o potencial papel desse método em melhorar função e força motora de pacientes com MAS.

Em relação à qualidade de vida dos pacientes, a tDCS mostrou ser efetiva em melhorar o aspecto físico de pacientes com MAS. A tDCS já havia demonstrado resultados de melhora de aspectos físicos, assim como aspectos emocionais e funcionais em um estudo envolvendo pacientes com fibromialgia (JUNIOR et al. 2015), realizando protocolo de aplicação de eletrodos assim como deste estudo, com anodo estimulando M1 esquerdo e cátodo em região supraorbital à direita, reforçando a potencial eficácia em melhorar a qualidade de vida com esse posicionamento de eletrodos. Além disso, um estudo envolvendo pacientes com doença de Parkinson demonstrou melhora de aspectos físicos e mentais do SF-36 após estimulação anodal de tDCS em áreas motoras e pré-frontais bilaterais (HADOUSH et al., 2018). Outro estudo demonstrando boa efetividade de estímulo em córtex motor e SF-36 foi uma pesquisa envolvendo pacientes com polineuropatia diabética, na qual houve melhora de diversos aspectos de SF-36 durante a avaliação no grupo com tDCS ativo (FERREIRA et al., 2020). Ao estimular ativamente o córtex dos pacientes, esperava-se encontrar esse achado em relação ao aspecto físico do SF-36, e trata-se de um

aspecto dos mais importantes para esse grupo de pacientes, possivelmente refletindo melhora de função e força motora nos pacientes com MAS.

Os mecanismos pelos quais a tDCS pode melhorar função e força motora não estão completamente compreendidos. Mas, alguns dados importantes foram recentemente desvendados. A degradação da função motora e força muscular podem ser atribuídas a mecanismos centrais como diminuição de conectividade e hipoexcitabilidade neuronal, assim como disfunção dopaminérgica (CLARK et al., 2014; CLARK et al., 2021). Quando a disfunção central está presente, métodos de estimulação cerebral não invasivos são uma alternativa viável, e resultados prévios têm demonstrado que a estimulação de M1, alvo frequente de estimulação cerebral, pode aumentar a performance muscular por aumento de sincronia inter-hemisférica (LIU et al., 2019), além de mecanismos intracorticais e de excitabilidade córticoespinal (LEFAUCHEUR et al., 2019).

Neste estudo, não foi encontrado efeito positivo de tDCS nos aspectos emocionais de SF-36. Esse resultado pode ser justificado pelo local de estimulação cortical, já que o alvo para melhora de aspectos cognitivos e emocionais costuma ser o pré-frontal, e não o córtex motor. Esse dado já foi demonstrado em diversos estudos com foco em tratamento psiquiátrico, especialmente depressão (LEFAUCHEUR et al., 2017). Nesses estudos, o eletrodo ânodo é classicamente posicionado em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, e o eletrodo cátodo no córtex pré-frontal dorsolateral direito. A diferença de posicionamento dos eletrodos pode explicar a falta de melhora do domínio emocional de SF-36, mas não sua piora nesse grupo de pacientes, já que esse achado jamais foi demonstrado envolvendo tDCS em reabilitação motora.

A segurança da tDCS em doenças autoimunes reumatológicas é pouco estudada. Há um relato de caso de paciente com dermatomiosite realizado pelo nosso

grupo de pesquisa (MISSÉ et al., 2020), além de um estudo envolvendo pacientes com Síndrome de Sjogren (PINTO et al., 2021). Em relação ao tratamento envolvendo outras doenças não-autoimunes, inclusive reumatológicas, um número maior de publicações já demonstrou a segurança da tDCS (MENDONÇA et al.; BIKSON et al., 2016). Nossos achados de segurança da tDCS nessa população fortalecem os resultados previamente encontrados.

Este estudo tem algumas limitações. Uma limitação é o relativo pequeno número de participantes em cada grupo, apesar da raridade desse grupo de doenças, sendo desafiador recrutar maior número de pacientes. Outra limitação é o fato de o estudo ter sido conduzido em centro único, limitando a validade externa dos resultados que necessitarão de confirmação com outros estudos. Além disso, o relativo pequeno número de sessões de tDCS pode ter limitado o impacto na melhora dos resultados motores. Esforços devem ser realizados para vencermos essas limitações no futuro, possivelmente com estudos multicêntricos.

6. Conclusões

Este trabalho demonstrou a segurança e eficácia da tDCS em pacientes com MAS, inovando ao testar um novo método que pode potencialmente auxiliar na reabilitação dos pacientes com MAS na prática clínica. Novos estudos com amostras maiores, maior número de sessões de tDCS isolada ou associada com outros estímulos, como atividade física podem contribuir com nossos achados.

7. Referências

- AGGARWAL R, BANDOS A, REED AM, ASCHERMAN DP, BAROHN RJ, FELDMAN BM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. **Arthritis Rheumatol.** 66: 740-49, 2014.
- AGGARWAL R, CHARLES-SCHOEMAN C, SCHESSL J, DIMACHKIE MM, BECKMANN I, LEVINE T. Safety and tolerability of IVIg (octagam 10%) in patients with active dermatomyositis. Results of a randomized, double-blind, placebo controlled phase III trial [abstract 0695]. **Arthritis Rheumatol.** 73 (Suppl.), S9, 2021.
- ALEXANDERSON H, LUNDBERG IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. **Curr Opin Rheumatol.** 17: 164-71, 2005.
- ALLENBACH Y, BENVENISTE O, STENZEL W, BOYER O, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. **Nat Rev Rheumatol.** 16: 689-701, 2020.
- ALLENBACH Y, MAMMEN AL, STENZEL W, BENVENISTE O. Immune-mediated necrotizing myopathies working group. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies. **Neuromuscul Disord.** 28: 87-99, 2018.
- ARENTSON-LANTZ EJ, ENGLISH KL, PADDON-JONES D, FRY CS. Fourteen days of bed rest induces a decline in satellite cell content and robust atrophy of skeletal muscle fibers in middle-aged adults. **J Appl Physiol.** 120: 965-75, 2016.
- BARNABE C, JOSEPH L, BÉLISLE P, LABRECQUE J, BARR SG, FRITZLER MJ, et al. Prevalence of autoimmune inflammatory myopathy in the first nations population of Alberta, Canada. **Arthritis Care Res.** 64: 1715-19, 2012.
- BERNATSKY S, JOSEPH L, PINEAU CA, BÉLISLE P, BOIVIN JF, BANERJEE D, et al. Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. **Ann Rheum Dis.** 68: 1192-96, 2009.
- BIKSON M, GROSSMAN P, THOMAS C, ZANNOU AL, JIANG J, ADNAN T, et al. Safety of transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain Stimul.** 9: 641-61, 2016.
- BOON P, COCK ED, MERTENS A, TRINKA E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. **Current Opinion Neurol.** 31: 1, 2018.
- BUNCH TW, WORTHINGTON JW, COMBS JJ, ILSTRUP DM, ENGEL AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. **Ann Intern Med.** 92: 365-69, 1980.

- BRUNONI AR, NITSCHKE MA, BOLOGNINI N, BIKSON M, WAGNER T, MERABET L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimul.** 5: 175-95, 2012.
- CARTER MJ, MASLOVAT D, CARLSEN NC. International switches between coordination patterns are faster following anodal-tDCS applied over the supplementary motor area. **Brain Stimul.** 10: 162-4, 2017.
- CAVAGNA L, CASTAÑEDA S, SCIRÉ C, GONZALEZ-GAY MA. Antisynthetase syndrome or what else? Different perspectives indicate the need for new classification criteria. **Ann Rheum Dis.** 77: e50, 2018.
- CAVAGNA L, TRALLERO-ARAGUÁS E, MELONI F, CAVAZZANA I, ROJAS-SERRANO J, FEIST E, et al. Influence of antisynthetase antibodies specificities on antisynthetase syndrome clinical spectrum time course. **J Clin Med.** 8: 2013, 2019.
- CHHATBAR PY, CHEN R, DEARDORFF R, DELLENBACH B, KAUTZ SA, GEORGE MS, et al. Safety and tolerability of transcranial direct current stimulation to stroke patients - A phase I current escalation study. **Brain Stimul.** 10: 553-9, 2017.
- CHEN Z, WANG X, YE SHUANG. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. **N Engl J Med.** 381: 291-93, 2019.
- CICONELLI RM, FERRAZ MB, SANTOS W, MEINÃO I, QUARESMA MR: Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol.** 39: 143-50, 1999.
- CLARK BC, CARSON RG. Sarcopenia and neuroscience: learning to communicate. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 76: 1882-90, 2021.
- CLARK BC, MAHATO NK, NAKAZAWA M, LAW TD, THOMAS JS. The power of the mind: the cortex as a critical determinant of muscle strength/weakness. **J Neurophysiol.** 112: 3219-26, 2014.
- COHEN SL, BIKSON M, BADRAN BW, GEORGE MS. A visual and narrative timeline of US FDA milestones for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) devices. **Brain Stimul.** 15: 73-5, 2022.
- DALAKAS MC, ILLA I, DAMBROSIA JM, SOUEIDAN AS, STEIN DP, OTERO C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. **N Engl J Med.** 329, 1993-2000, 1993.
- DIRKS ML, WALL BT, VAN DE VALK B, HOLLOWAY TM, HOLLOWAY GP, CHABOWSKI A, et al. One week of bed rest leads to substantial muscle atrophy and induces whole-body insulin resistance in the absence of skeletal muscle lipid accumulation. **Diabetes.** 65: 2862-75, 2016.

- DOBLOUG C, GAREN T, BITTER H, STJÄRNE J, STENSETH G, GROVLE L, et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. **Ann Rheum Dis.** 74: 1551-6, 2015.
- EKDAHL C, EBERHARDT K, ANDERSSON SI, SVENSSON B. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis: use of a Swedish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. **Scand J Rheumatol.** 17: 263-71, 1988.
- FERREIRA G, SILVA-FILHO E, OLIVEIRA A, LUCENA C, LOPES J, PEGADO R. Transcranial direct current stimulation improves quality of life and physical fitness in diabetic polyneuropathy: a pilot double blind randomized controlled trial. **J Diabetes Metab Disord.** 19: 327-35, 2020.
- FURST DE, AMATO AA, IORGA SR, GAJRIA K, FERNANDES AW. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. **Muscle Nerve.** 45: 676-683, 2012.
- GANDIGA PC, HUMMEL FC, COHEN LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clin Neurophysiol.** 117: 845-50, 2006.
- HADOUSH H, AL-SHARMAN A, KHALIL H, BANIHANI SA, AL-JARRAH M. Sleep quality, depression, and quality of life after bilateral anodal transcranial direct current stimulation in patients with Parkinson's disease. **Med Sci Monit Basic Res.** 24: 198-205, 2018.
- ILIC NV, DUBLJANIN-RASPOPOVIC E, NEDELJKOVIC U, TOMANOVIC-VUJADINOVIC S, MILANOVIC SD, PETRONIC-MARKOVIC I, et al. Effects of anodal tDCS and occupational therapy on fine motor skill deficits in patients with chronic stroke. **Restor Neurol Neurosci.** 34: 935-45, 2016.
- JONES CJ, RIKLI ER, BEAM WC: A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. **Res Q Exerc Sport.** 70: 113-19, 1999.
- JUNIOR LHJ, COSTA MDL, NETO LHJ, RIBEIRO JPM, FREITAS WJSN, TEIXEIRA MJ. Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy. **Rev Dor.** 16: 37-42, 2015.
- KORTEBEIN P, SYMONS TB, FERRANDO A, PADDON-JONES D, RONSEN O, PROTAS E, et al. Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 63: 1076-81, 2008.
- KOTANI T, TAKEUCHI T, MAKINO S, HATA K, YOSHIDA S, NAGAI K, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function

- test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. **Clin Rheumatol.** 30: 1021-8, 2011.
- LATTARI E, CAMPOS C, LAMEGO MK, LEGEY S, NETO GM, ROCHA NB, et al.: Can transcranial direct current stimulation improve muscle power in individuals with advanced weight-training experience? **J Strength Cond Res.** 34: 97-103, 2020.
- LEFAUCHEUR J-P, ANTAL A, AYACHE SS, BENNINGER DH, BRUNELIN J, COGIAMANIAN F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clin Neurophysiol.** 128: 56-92, 2017.
- LEFAUCHEUR J-P, WENDLING F. Mechanisms of actions of tDCS: a brief and practical overview. **Clin Neurophysiol.** 49: 269-75, 2019.
- LIU X, YANG X, HOUW Z, MA MING, JIANG W, WANG C, et al. Increased interhemispheric synchrony underlying the improved athletic performance of rowing athletes by transcranial direct current stimulation. **Brain Imaging Behav.** 13: 1324-32, 2019.
- LUNDBERG IE, FUJIMOTO M, VENCOVSKY J, AGGARWAL R, HOLMQVIST M, CHRISTOPHER-STINE L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. **Nat Rev Dis Primers.** 7: 86, 2021.
- LUNDBERG IE, TJARNLUND A, BOTTAI M, WERTH VP, PILKINGTON C, VISSER M, et al. 2017 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. **Ann Rheum Dis.** 76: 1955-64, 2017.
- MACHADO S, JANSEN P, ALMEIDA V, VELDEMA J. Is tDCS an adjunct ergogenic resource for improving muscular strength and endurance performance? A systematic review. **Front Psychol.** 10: 1127, 2019a.
- MACHADO DGS, UNAL G, ANDRADE SM, MOREIRA A, ALTIMARI LR, BRUNONI AR, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on exercise performance: a systematic review and meta-analysis. **Brain Stimul.** 12: 593-605, 2019b.
- MAJITHIA V, HARISDANGKUL V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. **Rheumatology (Oxford).** 44: 386-9, 2005.
- MATSUDO S, ARAÚJO T, MATSUDO V, ANDRADE D, ANDRADE E, OLIVEIRA LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Rev Bras Ativ Fis Saúde.** 6: 5-18, 2012.
- MATTAR MA, GUALANO B, PERANDINI LA, SHINJO SK, LIMA FR, SÁ-PINTO AL, et al. Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with

- partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis. **Arthritis Res Ther.** 16: 473, 2014a.
- MATTAR MA, GUALANO B, ROSCHEL H, PERANDINI LA, DASSOUKI T, LIMA FR, et al. Exercise as an adjuvant treatment in persistent active polymyositis. **J Clin Rheumatol.** 20: 11-15, 2014b.
- MCGRATH ER, DOUGHTY CT, AMATO AA. Autoimmune myopathies: updates on evaluation and treatment. **Neurotherapeutics.** 15: 976-94, 2018.
- MENDONCA ME, SIMIS M, GRECCO LC, BATTISTELLA LR, BAPTISTA AF, FREGNI F. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. **Front Hum Neurosci.** 10: 68, 2016.
- MISSÉ RG, SOUSA LFA, SANTOS LM, BAPTISTA AF, TANAKA C, GREVE JMDA, et al. Safety of transcranial direct current electrical stimulation in dermatomyositis: A Case Report. **Open J Rheumatol Autoimmune Dis.** 10: 88-93, 2020.
- MITSUI T, KURODA Y, UENO S, KAJI R. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. **Acta Neurol Belg.** 111: 188-94, 2011.
- MIZUNO T, ARAMAKI Y. Cathodal transcranial direct current stimulation over the Cz increases joint flexibility. **Neurosci Res.** 114: 55-61, 2017.
- MONTE-SILVA K, KUO M-F, HESSENTHALER S, FRESNOZA S, LIEBETANZ D, PAULUS W, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. **Brain Stimul.** 6: 424-32, 2013.
- MORGANROTH PA, KREIDER ME, WERTH VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. **Arthritis Care Res.** 62: 1496-1501, 2010.
- NARAZAKI M, HAGIHARA K, SHIMA Y, OGATA A, KISHIMOTO T, TANAKA T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. **Rheumatology (Oxford).** 50: 1344-6, 2011.
- NAGAPPA M, TALY AB, SINHA S, GAYATHRI N, BINDU PS, MAHADEVAN A, et al. Efficacy and limitations of pulse cyclophosphamide therapy in polymyositis and dermatomyositis. **J Clin Neuromuscul Dis.** 14: 161-8, 2013.
- NEWMAN ED, SCOTT DW. The use of low-dose oral methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. **J Clin Rheumatol.** 1: 99-102, 1995.
- ODDIS CV, CONTE CG, STEEN VD, MEDSGER TA. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. **J. Rheumatol.** 17: 1329-34, 1990.
- ODDIS CV, REED AM, AGGARWAL R, RIDER LG, ASCHERMAN DP, LEVESQUE MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis

- and adult polymyositis: a randomized placebo-phase trial. **Arthritis Rheum.** 65: 314-24, 2013.
- ODDIS CV, RIDER LG, REED AM, RUPERTO N, BRUNNER HI, KONERU B, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. **Arthritis Rheum.** 52: 2607-15, 2005.
- ODDIS CV, SCIURBA FC, ELMAGD KA, STARZL TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. **Lancet.** 353 1762-3, 1999.
- OLIVEIRA DS, MISSE RG, LIMA FR, SHINJO SK. Physical exercise among patients with systemic autoimmune myopathies. **Adv Rheumatol.** 58: 5, 2018.
- ORRÙ G, CONVERSANO C, HITCHCOTT PK, GEMIGNANI A. Motor stroke recovery after tDCS: a systematic review. **Rev Neurosci.** 31: 201-18, 2020.
- PAIK JJ, CASCIOLA-ROSEN L, SHIN JY, ALBAYDA J, TINIAKOU E, LEUNG DG. Study of Tofacitinib In Refractory Dermatomyositis (STIR): An open label pilot study of 10 patients. **Arthritis Rheumatol.** 73: 858-65, 2021.
- PARMA JO, PROFETA VLS, ANDRADE AGP, LAGE GM, APOLINÁRIO-SOUZA T. TDCS of the primary motor cortex: learning the absolute dimension of a complex motor task. **J Mot Behav.** 53: 431-4, 2021.
- PARRY SM, PUTHUCHEARY ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. **Extrem Physiol Med.** 4: 16, 2015.
- PETERCHEV AV, WAGNER TA, MIRANDA PC, NITSCHKE MA, PAULUS W, LISANBY SH, et al. Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. **Brain Stimul.** 5: 543-53, 2012.
- PINTO ACPN, PIVA SR, VIEIRA AGS, GOMES SGCN, ROCHA AP, TAVARES DRB, et al. Transcranial direct current stimulation for fatigue in patients with Sjogren's syndrome: A randomized, double-blind pilot study. **Brain Stimul.** 14: 141-51, 2021.
- PLOTZ PH, DALAKAS M, LEFF RL, LOVE LA, MILLER FW, CRONIN ME, et al. Current Concepts in the Idiopathic Inflammatory Myopathies: Polymyositis, Dermatomyositis, and Related Disorders. **Ann Intern Med.** 111: 143-57, 1989.
- PONDAL M, DEL SER T: Normative data and determinants for the timed "up and go" test in a population-based sample of elderly individuals without gait disturbances. **J Geriatr Phys.** 31: 57-63, 2008.
- RIDER LG, AGGARWAL R, MACHADO PM, HOGREL JY, REED AM, CRISTOPHER-STINE L, et al. Update on outcome assessment in myositis. **Nat Rev Rheumatol.** 14: 303-18, 2018.
- RIDER LG, WERTH VP, HUBER AM, ALEXANDERSON H, RAO AP, RUPERTO N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion

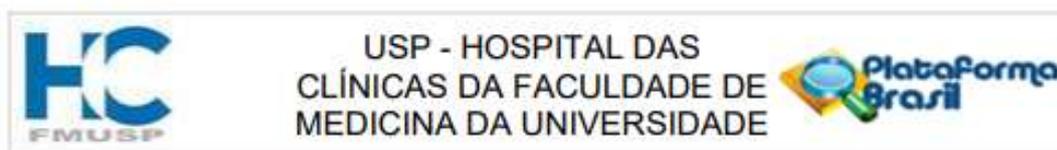
- body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). **Arthritis Care Res (Hoboken)**. 63: S118-57, 2011.
- RUPERTO N, PISTORIO A, OLIVEIRA S, ZULIAN F, CUTTICA R, RAVELLI, A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. **Lancet**. 387: 671-8, 2016.
- SAGHAEI M. Random allocation software for parallel group randomized trials. **BMC Med Res Methodol**. 4: 1-6, 2004.
- SALES MM, SOUSA CV, BROWNE RAV, FONTES EB, OLHER RRV, ERNESTO C, et al. Transcranial direct current stimulation improves muscle isokinetic performance of Young trained individuals. **Med Dello Sport**. 69: 163-72, 2016.
- SANGLE VS, SANGLE SR, D'CRUZ DP. Leflunomide as a remission-maintenance therapy in difficult-to-treat dermatomyositis. **Ann Rheum Dis**. 67: 723, 2008.
- SARMIENTO CI, SAN-JUAN D, PRASATH VBS. Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers. **Psychol Med**. 46: 3259-61, 2016.
- SCHIOPU E, PHILLIPS K, MACDONALD PM, CROFFORD LJ, SOMERS EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. **Arthritis Res Ther**. 14: R22, 2012.
- SCHMIDT J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. **J Neuromuscul Dis**. 5: 109-29, 2018.
- SHINJO SK, LEVY-NETO M. Anti-Jo-1 antisynthetase syndrome. **Rev Bras Reumatol**. 50: 492-500, 2010.
- SOUZA FHC, ARAÚJO DB, VILELA VS, BEZERRA MZ, SIMÕES RS, BERNARDO WM, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. **Adv Rheumatol**. 59: 6. 2019.

- SOUZA FHC, BARROS TBM, LEVY-NETO M, SHINJO SK. Adult dermatomyositis: experience of a Brazilian tertiary care center. **Rev Bras Reumatol.** 52: 897-902, 2012.
- SOUZA FHC, LEVY-NETO M, SHINJO SK. Prevalence of clinical and laboratory manifestations and comorbidities in polymyositis according to gender. **Rev Bras Reumatol.** 51: 428-83, 2011.
- SOUZA FHC, MIOSSI R, MORAES JCB, BONFA E, SHINJO SK. Favorable rituximab response in patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies. **Adv Rheumatol.** 58: 31, 2018.
- SOUZA RC, SOUZA FHC, MIOSSI R, SHINJO SK. Leflunomide as an adjuvant drug in dermatomyositis. **Clin Exp Rheumatol.** 35: 1011-3, 2017.
- TANAKA S, TAKEDA K, OTAKA Y, KITA K, OSU R, HONDA M, et al. Single session of transcranial direct current stimulation transiently increases knee extensor force in patients with hemiparetic stroke. **Neurorehabil Neural Repair.** 25: 565-9, 2011.
- THAIR H, HOLLOWAY AL, NEWPORT R, SMITH AD. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. **Front Neurosci.** 11: 1-13, 2017.
- TJÄRNLUND A, TANG Q, WICK C, DASTMALCHI M, MANN H, STUDÝNKOVÁ JT, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. **Ann Rheum Dis.** 77: 55-62, 2018.
- VARGAS VZ, BAPTISTA AF, PEREIRA GOC, POCHINI AC, EJNIŠMAN B, SANTOS MB, JOÃO SMA, et al. Modulation of isometric quadriceps strength in soccer players with 2 transcranial direct current stimulation: a crossover study. **J Strength Cond Res.** 32: 1336-41, 2018.
- WAGNER T, FREGNI F, FECTEAU S, GRODZINSKY A, ZAHN M, PASCUAL-LEONE A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. **Neuroimage.** 35: 1113-24, 2007.
- WIESINGER GF, QUITTAN M, ARINGER M, SEEBER A, VOLC-PLATZER B, SMOLEN J, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. **Br J Rheumatol.** 37: 196-200, 1998a.
- WIESINGER GF, QUITTAN M, GRANINGER M, SEEBER A, EBENBICHLER G, STURM B, et al. Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. **Br J Rheumatol.** 37: 1338-42, 1998b.

- WORKMAN CD, KAMHOLZ J, RUDROFF T. Transcranial direct current stimulation (tDCS) to improve gait in multiple sclerosis: a timing window comparison. **Front Hum Neurosci.** 13: 420, 2019.
- YU KH, SEE LC, KUO CF, CHOU IJ, CHOU MJ. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan. **Arthritis Care Res.** 65: 244-50, 2013.
- ZAGHI S, ACAR M, HULTGREN B, BOGGIO PS, FREGNI F. Noninvasive Brain Stimulation with Low-Intensity Electrical Currents: Putative Mechanisms of Action for Direct and Alternating Current Stimulation. **Neuroscientist.** 16: 285-307, 2010.
- 10/20 system positioning manual. **Trans Cranial Technologies.** Idt.: Wanchai, Hong Kong, 2012.

8. Anexos

8.1. Parecer de aprovação do projeto no comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estimulação elétrica transcraniana em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 95716618.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.881.819

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com o uso de estimulação elétrica transcraniana em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas. A técnica já é empregada em pacientes com sequelas de acidente vascular encefálica e atletas, mas nunca foi testada em pacientes com miopatia de etiologia autoimune. Os pacientes receberão o tratamento padrão e no grupo experimental haverá a estimulação transcraniana.

São pesquisadores executantes Luiz Felipe Adsuara de Sousa e Rafael Giovanni Misse, sob responsabilidade do Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo. O pesquisador Luiz Felipe declara ser candidato ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Sistema Músculo Esquelético, em nível de Doutorado.

Objetivo da Pesquisa:

o objetivo principal do estudo em tela é avaliar a segurança e eficácia da aplicação de uma sessão de estimulação elétrica transcraniana em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos baixos por se tratar de procedimento já empregado em outras condições clínicas com segurança. O principal risco apontado pelo investigador é eventual ativação do processo autoimune. Não há benefício assegurado, mas poderá ocorrer.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.881.819

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa original, de interesse clínico com adequada explanação e planejamento

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Aprovar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1193438.pdf	10/08/2018 11:41:39		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	10/08/2018 11:40:47	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Biorrepositorio.pdf	04/08/2018 16:07:26	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	04/08/2018 15:51:51	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Declaracao.pdf	02/08/2018 22:46:15	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Anuencia3.pdf	02/08/2018 22:45:57	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Anuencia2.pdf	02/08/2018 22:45:43	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Anuencia1.pdf	02/08/2018	Samuel Katsuyuki	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.881.619

Outros	Anuencia1.pdf	22:45:24	Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	02/08/2018 22:44:30	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	02/08/2018 22:44:09	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Setembro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8.2. Questionários

Nome: _____ RGHG: _____ Data Nasc.: ___/___/___
 Cor: () Branca () Preta () Amarela () Parda Sexo: () Masculino () Feminino
 Diagnóstico:
 Medicamentos
 utilizadas:

Comorbidades:
 Evolução clínica, intercorrências, recidivas:

Medicações utilizadas (e suas dosagens):

Tempo

() pré () pós-imediato () 21º dia () 60º dia

Critérios de inclusão () Critérios de exclusão ()

Pacientes selecionados

Mês vigente: _____ Obs.:
 MMT: _____ VAS médico: _____ VAS paciente: _____ HAQ: _____ MYOACT: _____ SF36: _____ BDI: _____ IDATE: _____
 CPK: _____ Aldolase: _____ DHL: _____ TGO: _____ TGP: _____ VHS: _____ PCR: _____ Hemograma: _____ Ureia: _____ Cr:
 Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ Circunferência abdominal: _____ Hábitos de vida:
 () Amostra de sangue colhida

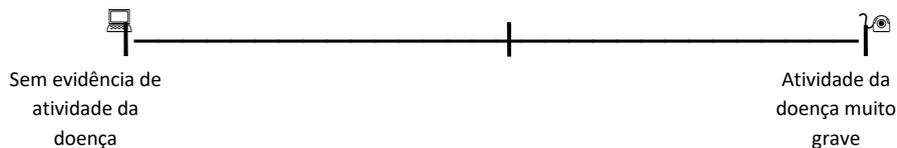
Força muscular () Função muscular ()

Adesão:

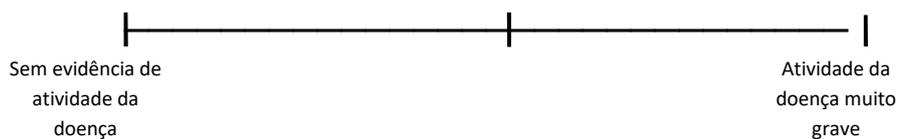
MMT (lado direito, 0-10)

Flexão cervical	_____	_____
Deltoide	_____	_____
Biceps braquial	_____	_____
Gluteo máximo	_____	_____
Gluteo médio	_____	_____
Quadríceps	_____	_____
Extensor do punho	_____	_____
Dorsiflexão plantar	_____	_____

Escala Visual Analógica (Paciente):



Escala Visual Analógica (Médico):



MITAX e MYOACT (Nas últimas 4 semanas; características atribuídas à miopatia)
 (0=ausente; 1=melhorou; 2=igual; 3=piorou; 4=nova; NA=não aplicável)

1. Febre (>38°C)	0	1	2	3	4	NA
2. Emagrecimento (>5%)	0	1	2	3	4	NA
3. Fadiga, cansado, letargia	0	1	2	3	4	NA
4. Linfadenopatia (>1cm)	0	1	2	3	4	NA
5. Ulceração cutânea	0	1	2	3	4	NA
6. Eritrodermia	0	1	2	3	4	NA
7. Rash eritematosa (acompanhada de mudanças vesiculobolhosos, erosões ou necroses)	0	1	2	3	4	NA
8. Rash eritematosa (sem alterações secundárias)	0	1	2	3	4	NA
9. Paniculite						
a. >10% da área da superfície corpórea	0	1	2	3	4	NA
b. <10% da área da superfície corpórea	0	1	2	3	4	NA
10. Heliótopo	0	1	2	3	4	NA
11. Pápula/sinal de Gottron	0	1	2	3	4	NA
12. Alteração capilar periungueal	0	1	2	3	4	NA
13. Alopecia						
a. grave ou difusa	0	1	2	3	4	NA
b. leve ou local	0	1	2	3	4	NA
14. Mãos mecânicas	0	1	2	3	4	NA
15. Alterações vasculares (livedo reticular ou telangiectasias)	0	1	2	3	4	NA
15. Alterações vasculares (lesões vasculíticas)	0	1	2	3	4	NA
16. Artrite						
a. poliartrite grave com perda importante das funções	0	1	2	3	4	NA
b. artrite com perda moderada das funções	0	1	2	3	4	NA
c. artrite com nenhuma ou perda leve das funções	0	1	2	3	4	NA
17. Artralgia	0	1	2	3	4	NA
18. Crise abdominal importante (requerendo cirurgia ou UTI)	0	1	2	3	4	NA
19. Ulceração gastrintestinal	0	1	2	3	4	NA
20. Disfagia						
a. grave ou moderada	0	1	2	3	4	NA
b. leve	0	1	2	3	4	NA
21. Dor abdominal						
a. grave	0	1	2	3	4	NA
b. moderada	0	1	2	3	4	NA
c. leve	0	1	2	3	4	NA
22. Alterações ventilatórias (devido a fraqueza da muscular torácica)						
a. dispnéia ao repouso	0	1	2	3	4	NA
b. dispnéia ao esforço	0	1	2	3	4	NA
23. Diminuição da função pulmonar (devido a doença pulmonar intersticial)						
a. Dco ou Capacidade vital <50% do predito	0	1	2	3	4	NA
b. Dco ou Capacidade vital 50~65% do predito	0	1	2	3	4	NA
c. Dco ou Capacidade vital 66~80% do predito	0	1	2	3	4	NA
24. Pneumotórax, pneumomediastino	0	1	2	3	4	NA
25. Disfonia						
a. grave ou moderada	0	1	2	3	4	NA
b. leve	0	1	2	3	4	NA
26. Miocardite ou pericardite						
a. sintomática ou com alteração ao exame físico	0	1	2	3	4	NA
b. sem alteração ao exame físico	0	1	2	3	4	NA
27. Arritmia						
a. grave	0	1	2	3	4	NA
b. outras arritmias, exceto taquicardia sinusal	0	1	2	3	4	NA
28. Taquicardia sinusal	0	1	2	3	4	NA
29. Miosite						
a. perda funcional importante	0	1	2	3	4	NA
b. perda funcional moderada	0	1	2	3	4	NA
c. perda funcional leve	0	1	2	3	4	NA
30. Mialgia	0	1	2	3	4	NA
31. ATIVIDADE DA DOENÇA: CONSTITUCIONAL	0					10
32. ATIVIDADE DA DOENÇA: ESQUELÉTICA	0					10
33. ATIVIDADE DA DOENÇA: GASTRINTESTINAL	0					10
34. ATIVIDADE DA DOENÇA: PULMONAR	0					10
35. ATIVIDADE DA DOENÇA: CARDIOVASCULAR	0					10
36. ATIVIDADE DA DOENÇA: OUTRAS	0					10
37. AVALIAÇÃO GLOBAL EXTRAMUSCULAR:	0					10
38. ATIVIDADE DA DOENÇA: MUSCULAR	0					10
39. ATIVIDADE DA DOENÇA: GLOBAL	0					10
40. ATIVIDADE CUTÂNEA	0					10

HAQ

Capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA

	Sem QUALQUER dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz de fazer
1 VESTIR-SE E ARRUMAR-SE				
- Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 LEVANTAR-SE				
- Lavar sua cabeça e seus cabelos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosta reto e sem braços?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Deitar-se e levantar-se da cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 COMER				
- Cortar um pedaço de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Levar a boca um copo ou uma xícara cheio de café, leite ou água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir um saco de leite comum?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 ANDAR				
- Caminhar em lugares planos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Subir cinco degraus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 HIGIENE PESSOAL				
- Lavar e secar seu corpo apos o banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tomar banho de chuveiro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 ALCANCAR COISAS				
- Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que esta posicionado pouco acima da cabeça?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 AGARRAR				
- Segurar-se em pe no ônibus ou metro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir e fechar torneiras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 ATIVIDADES				
- Fazer compras nas redondezas onde mora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Entrar em e sair de um ônibus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____
Data: _____ / _____ / _____ Idade : _____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos:

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentada durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos

SF 36 – Short Form Healthy Survey

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

2- Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia realizar atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você tem dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não dificulta de modo algum
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>
b) Atividades moderadas , como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>
c) Levantar ou carregar mantimentos	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>
d) Subir vários lances de escada	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>
e) Subir um lance de escada	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>
g) Andar mais de 1 quilômetro	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>
h) Andar vários quarteirões	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>
i) Andar um quarteirão	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>
j) Tomar banho ou vestir-se	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>

4- Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava ao trabalho ou a outras atividades?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>
c) Esteve limitada no seu trabalho ou em outras atividades?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (necessitou de um esforço extra?)	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>

5- Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional, como se sentir deprimida ou ansiosa?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava ao trabalho ou a outras atividades?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>
b) Realizou menos tarefas do que gostaria?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>
c) Não realizou ou não fez nenhuma das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>

6- Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira a saúde física ou os problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, como de família, com vizinhos, com amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

7- Quanta dor no corpo você teve durante **as últimas 4 semanas**?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>

8- Durante **as últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo trabalho fora de casa e dentro de casa)?

De maneira alguma **Um pouco** **Moderadamente** **Bastante** **Extremamente**
1. 2. 3. 4. 5.

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante **as últimas 4 semanas**. Para cada questão, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade e de força?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimida que nada pode animá-la?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>
d) Quanto tempo você tem se sentido calma ou tranqüila?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimada ou abatida?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotada?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>
i) Quanto tempo você tem se sentido cansada?	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>

10- Durante **as últimas 4 semanas**, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo **A maior parte do tempo** **Alguma parte do tempo** **Uma pequena parte do tempo** **Nenhuma parte do tempo**
1. 2. 3. 4. 5.

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações?

	Definitivamente verdadeira	A maioria das vezes verdadeira	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente do que as outras pessoas	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
d) Minha saúde é excelente	1. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

QUESTIONÁRIO DE SEGURANÇA E DE CEGAMENTO RELACIONADA AO ESTÍMULO ELÉTRICO TRANSCRANIANO

Você sentiu algum desconforto durante a estimulação elétrica? Por favor, indicar o grau de intensidade do seu desconforto de acordo com a escala a seguir:

- **Nenhuma:** Eu não senti nenhuma sensação desse tipo
- **Leve:** Eu senti uma leve sensação desse tipo
- **Moderada:** Eu senti uma moderada sensação desse tipo
- **Intensa:** Eu senti uma intensa sensação desse tipo

Intensidades e tipos de sensação sentidas durante a estimulação elétrica (Favor, especificar o local do eletrodo que gerou o desconforto)				
Grau	Nenhuma	Leve	Moderada	Intensa
Coceira				
Dor				
Ardência				
Queimação/ calor				
Paladar metálico				
Fadiga/ sonolência				
Outros				

No caso de ter sentido algum desconforto, quando ele começou? (essa resposta pode ser multiplicada de acordo com a sensação, por exemplo: uma para dor, outra para ardência, outra para queimação)

- No início Aproximadamente no meio Próximo ao fim

Duração? (pode ser multiplicada novamente)

- Apenas inicialmente Cessou no meio da estimulação Cessou próximo ao fim

Quanto esse desconforto afetou seu estado geral?

- Nenhum pouco Muito pouco Consideravelmente Intensamente Muito intensamente

Local da sensação:

- Difusa Localizada Próximo ao eletrodo
(qual): _____

Você acredita ter recebido o estímulo real ou placebo?

- Real Placebo Eu não sei

8.3. Manuscrito

> Clin Exp Rheumatol. 2022 Mar 30. doi: 10.55563/clinexprheumatol/qjm9hb. Online ahead of print.

Transcranial direct current stimulation is safe and effective in autoimmune myopathies: a randomised, double-blind, sham-controlled trial

Luiz F A de Sousa ¹, Rafael G Missé ¹, Lucas M Dos Santos ², Clarice Tanaka ³, Julia M A Greve ⁴, Abrahão F Baptista ⁵, Samuel K Shinjo ⁶

Affiliations + expand

PMID: 35383556 DOI: 10.55563/clinexprheumatol/qjm9hb

Abstract

Objectives: We aimed to assess the safety and efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with systemic autoimmune myopathies (SAMs).

Methods: This prospective, randomised, sham-controlled, double-blind, study included 20 patients with SAMs allocated to receive sham or active tDCS (2mA, 20 minutes, 3 days). Electrodes were positioned with the anode over the C1 or C2, whereas the cathode was placed over the Fp2 or Fp1, respectively. The groups were evaluated in four periods with specific questionnaires and functional tests: pre-stimulation and after 30 minutes, three weeks, and eight weeks post-tDCS.

Results: Two patients from the sham group withdrew after the three sessions. The demographic data, type of myositis, disease duration, and disease status were comparable between the active and sham tDCS groups. After interventions, in the active tDCS group, the physical aspects of SF-36 in week eight, mean and better timed up-and-go test at each evaluation, peak torque of stimulated inferior limb extension improved significantly ($p < 0.05$). The emotional aspect of SF-36 decreased only in the active tDCS group ($p < 0.001$). The patients' adherence to the protocol was 100% and no serious adverse event was reported, including disease relapses.

Conclusions: This study evidences the safety of tDCS, as well as its potential efficacy in improving muscle strength and function in SAMs patients. More studies with a larger sample and longer tDCS sessions are necessary to corroborate the results of the present study.