

VANESSA POSENER DE ANDRADE

**Eficácia e segurança da estimulação transcraniana por corrente
contínua no tratamento da fadiga de pacientes com lúpus
eritematoso sistêmico: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e
sham-controlado**

São Paulo

2024

VANESSA POSENER DE ANDRADE

Eficácia e segurança da estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da fadiga de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e *sham*-controlado

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

Programa: Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade, Vanessa Posener de

Eficácia e segurança da estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da fadiga de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico : ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham-controlado / Vanessa Posener de Andrade ; Samuel Katsuyuki Shinjo, orientador -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Exercício aeróbio 2. Doença autoimune 3. Fadiga 4. Lúpus eritematoso sistêmico 5. Neuromodulação I. Shinjo, Samuel Katsuyuki, orient. II. Título.

USP/FM/DBD-111/24

Nome: Vanessa Posener de Andrade

Título: Eficácia e segurança da estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da fadiga de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e *sham*-controlado

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr.: _____ **Instituição:** _____

Prof.Dr.: _____ **Instituição:** _____

Prof.Dr.: _____ **Instituição:** _____

Prof.Dr.: _____ **Instituição:** _____

Acima de tudo não perca seu desejo de caminhar,
não existe problema ou fardo
do qual não se possa sair andando.

Desconhecido

DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS

Agradeço e dedico essa tese em primeiro lugar a Deus, que até aqui nos ajudou, em segundo lugar à minha família que sempre acreditou em mim: Minha mãe, Helena, ao meu pai, Carlos, à minha irmã, Carla e ao meu companheiro, Henrique.

Dedico essa tese também a todos os pacientes que são portadores de lúpus eritematoso sistêmico; sei por experiência familiar o quanto essa doença pode ser castigante e exigir da pessoa todos os dias coragem para recomeçar.

Dedico também ao meu namorado Henrique que sempre esteve me motivando a ser uma pessoa melhor e mais saudável.

Ao professor Samuel, que sempre esteve me ensinando algo com muita sabedoria e paciência.

Aos meus amigos do Laboratório, Aurora, Marlise, Lorenza ao Rafael e, especialmente ao Alexandre Moura que para mim sempre foi um exemplo de pessoa e profissional.

Por fim, dedico também a mim, porque apesar dos percalços, consegui chegar até aqui.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001; apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) #2022/04869-0 (S.K.S.).

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

RESUMO

ABSTRACT

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Lúpus eritematoso sistêmico	2
1.2 Lúpus eritematoso sistêmico e fadiga.....	4
1.3 Neuromodulação cerebral não invasiva.....	7
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo primário.....	13
2.2 Objetivos secundários	13
3. PACIENTES E MÉTODOS	14
3.1 Desenho de estudo.....	15
3.2 Pacientes	17
3.3 Tamanho amostral.....	18
3.3.1 Tamanho amostral para a pré-seleção	18
3.3.2 Tamanho amostral para o estudo longitudinal.....	18
3.4 Critérios de inclusão	18
3.5 Critérios de exclusão	19
3.5 Entrevistas e prontuários	20
3.6 Avaliação dos componentes de funcionalidade	21
3.7 Exames laboratoriais	22

3.8	Randomização.....	23
3.9	Protocolo de tDCS.....	23
3.10	Treinamento aeróbio.....	24
3.11	Segurança e aderência.....	25
3.12	Análise estatística.....	25
4.	RESULTADOS	28
4.1	Dados transversais.....	31
4.2	Dados longitudinais.....	35
5.	DISCUSSÃO	39
6.	CONCLUSÕES	44
7.	REFERÊNCIAS	46
8.	ANEXOS	55

Lista de abreviaturas siglas

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANOVA	Teste de análise de variância
EVA	Escala visual analógica
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FAN	Fator antinuclear
FSS	Escala de gravidade de fadiga
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MFIS	Escala modificada de impacto de fadiga
PSE	Percepção subjetiva de esforço
SLEDAI-2K	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>
SLICC/ACR-DI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage index</i>
SF-MPQ2	<i>Short form McGill Pain Questionnaire</i>
SF-36	<i>The 36-item Short-Form</i>
tDCS	Estimulação transcraniana por corrente contínua

Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 1 - Critérios de classificação do lúpus eritematoso sistêmico do <i>American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) 2019</i>	3
Tabela 2 - Dados demográficos da amostra estudada	31
Tabela 3 - Exames laboratoriais da amostra estudada.....	32

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1- Participante do protocolo já com montagem do tDCS caminhado em esteira.....	16
Figura 2 - Fluxograma de avaliação dos pacientes submetidos ao protocolo.....	17
Figura 3 - Fluxograma do processo de seleção de pacientes.....	30
Figura 4 - Avaliação longitudinal do escore de fadiga MFIS dos pacientes do protocolo.....	35
Figura 5 - Avaliação longitudinal do escore de fadiga FSS dos pacientes do protocolo.....	36

RESUMO

Andrade VP. Eficácia e segurança da estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da fadiga de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e *sham*-controlado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: A estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (tDCS) combinada com exercício aeróbio é efetiva em reduzir fadiga em pacientes com fibromialgia. No entanto, nenhum estudo avaliou esse método em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com fadiga significativa. **Objetivos:** Avaliar a segurança e a eficácia do tDCS associado ao exercício aeróbio para o tratamento de fadiga significativa em pacientes adultos do sexo feminino com LES. **Métodos:** Este é um estudo randomizado, *sham*-controlado, duplo-cego que incluiu 25 pacientes com LES em remissão ou em doença com baixa atividade (SLEDAI-2K ≤ 4) e com fadiga significativa [≥ 36 pontos na escala de gravidade de fadiga (FSS), ou ≥ 38 pontos na escala modificada de fadiga (MFIS)]. Os pacientes receberam *sham* ou tDCS por cinco dias consecutivos. O ânodo e o cátodo foram posicionados em M1 e Fp2, respectivamente (Sistema Internacional de EEG 10-20). O tDCS foi aplicado em uma intensidade de 2mA, e densidade de 0.057mA/cm² no grupo que recebeu o tDCS. Ambos os grupos receberam um exercício aeróbio combinado de baixa intensidade em esteira. O FSS, o MFIS, a escala visual analógica para fadiga, dor e qualidade do sono, além do nível de atividade física foram avaliadas pré-sessões, sete, 30 e 60 dias pós sessões. Aderência e segurança foram avaliados com questionário padronizado. **Resultados:** A melhora do nível de fadiga foi observada nos dois grupos. No entanto, uma redução sustentada dos níveis de fadiga nos dias 30 e 60, ocorreu somente no grupo que recebeu tDCS combinado com exercício aeróbio ($P < 0,05$). Não houve diferenças significativas nos níveis de dor, qualidade do sono ou nível de atividade física. Não ocorreu nenhum caso de reativação da doença e os efeitos adversos foram leves e transitórios. A aderência dos pacientes ao protocolo foi de 100%. **Conclusões:** Embora o exercício aeróbio isolado também tenha reduzido os níveis de fadiga de pacientes com LES, apenas a combinação do tDCS com exercício aeróbio manteve uma melhora significativa sustentada.

Palavras-chave: Exercício aeróbio. Doença autoimune. Fadiga. Lúpus eritematoso sistêmico. Neuromodulação.

ABSTRACT

Andrade VP. Efficiency and safety of transcranial direct current stimulation in the treatment of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Introduction: Transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with aerobic exercise effectively reduces fatigue in patients with fibromyalgia. However, no study has assessed this method in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with significant fatigue. **Objectives:** To evaluate the safety and efficacy of tDCS combined with aerobic exercise for treatment of significant fatigue symptoms in adult female SLE patients. **Methods:** This randomized, sham-controlled, double-blind study included 25 patients with SLE in remission or low disease activity (SLEDAI-2K \leq 4) and with significant fatigue [\geq 36 points on the fatigue severity scale (FSS), or \geq 38 points on the modified fatigue scale (MFIS)]. The patients received sham or tDCS for five consecutive days. The anode and cathode were positioned at M1 and Fp2, respectively (international 10-20 EEG system). tDCS was applied at an intensity of 2mA, and density of 0.057mA/cm² in the tDCS - aerobic exercise group. Both groups underwent combined low-intensity treadmill exercise. FSS, MFIS, pain visual analog scale, physical activity, and sleep quality were evaluated at baseline and on days seven, 30, and 60. Adherence and safety were assessed using a standardized questionnaire. **Results:** Improvement in fatigue levels was observed in both groups. However, a sustained reduction in fatigue levels on days 30 and 60 occurred only when tDCS was combined with aerobic exercise ($P < 0.05$). No significant differences were observed in pain level, sleep quality, or physical activity. No disease flares occurred and the adverse effects were mild and transient. Patient adherence to treatment was 100%. **Conclusions:** Although isolated aerobic exercise also improved fatigue, only tDCS combined with aerobic exercise maintained significant and sustained improvement.

Keywords: Aerobic exercise. Autoimmune disease. Fatigue. Systemic lupus erythematosus. Neuromodulation.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença reumática autoimune sistêmica que cursa com uma desregulação imune, culminando com a produção de autoanticorpos e citocinas inflamatórias, ocorrendo então, uma ativação exagerada de células B e T, com a perda de tolerância imunológica à autoantígenos, produção e defeitos na eliminação de autoanticorpos e imunocomplexos. Todo esse processo leva a manifestações clínicas que variam desde sintomas constitucionais, fadiga, dores difusas e localizadas até acometimento de múltiplos órgãos (1-3).

O LES afeta mais comumente os afro-descentes e asiáticos comparado a pacientes de origem europeia, sendo uma doença com prevalência maior entre as mulheres adultas em idade fértil, com uma razão de até 12 mulheres para cada homem (4–6). Os últimos critérios de classificação do LES são do *American College of Rheumatology* (ACR) e *European League Against Rheumatism* (EULAR) e definem como critério de entrada para classificação a presença de Fator Antinuclear (FAN), a partir disso são seguidos critérios aditivos divididos em sete domínios clínicos: constitucionais, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutâneos, serosite, musculoesquelético e renal. Além disso, três domínios imunológicos: anticorpos antifosfolípidos, dosagem de complemento e autoanticorpos específicos para o LES. Os domínios são pontuados de dois a 10 e os pacientes que acumulam ≥ 10 pontos são classificados como tendo LES (**Tabela 1**). Na coorte de validação, os novos critérios apresentaram sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 96,1% e 93,4% (2).

Tabela 1. Critérios de classificação do lúpus eritematoso sistêmico do *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2019*

Critério de entrada			
FAN: título \geq 1:80 nas células Hep-2 ou teste equivalente positivo			
Prosseguir com demais critérios (pontuação)			
Constitucional		Anticorpos antifosfolípides	2
Febre	2		
Hematológico		Complemento	
Leucopenia	3	C3 ou C4 baixos	3
Trombocitopenia	4	C3 e C4 baixos	4
Hemólise autoimune	4		
Neuropsiquiátrico		Anticorpos específicos para LES	
Delirium	2	Anti-DNAs ou anti-Sm	6
Psicose	3		
Crise epiléptica	5		
Mucocutâneo		Renal	
Alopecia não cicatricial	2	Proteinúria > 0,5 g/24 h	4
Úlceras orais	2	Nefrite lúpica classe II ou V	8
Lúpus cutâneo subagudo ou discoide	4	Nefrite lúpica classe III ou IV	10
Lúpus cutâneo agudo	6		
Serosite		Musculoesquelético	
Derrame pleural ou pericárdico	5	Envolvimento articular	6
Pericardite aguda	6		

Adaptado de Aringer et al. 2019.

Legendas: FAN: fator antinuclear; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

1.2 Lúpus eritematoso sistêmico e fadiga

Dentre todos os sintomas apresentados pelos pacientes com LES, o de fadiga é muito relatado em diversos estudos, com uma prevalência que varia de 67% a 90%, sendo considerada como fadiga severa em até um terço dos pacientes (7-9). Um estudo internacional e multicêntrico encontrou uma prevalência de 52% de fadiga importante em 804 pacientes com LES, sendo a segunda doença reumática autoimune sistêmica com maior prevalência de fadiga, estando atrás apenas da artrite reumatoide (10). Além da alta prevalência em LES, a fadiga também é um preditor independente para desemprego, baixa funcionalidade e é fortemente relacionada a uma baixa qualidade de vida. Isto também se torna um grande problema socioeconômico, considerando que o LES acomete predominantemente mulheres jovens (11,12).

Como um sintoma altamente incapacitante, a fadiga tem sua fisiopatogênese em pacientes com doenças reumáticas autoimunes sistêmicas, entre elas o LES, a participação de mecanismos biológicos, psicossociais e sociais que interagem entre si. Dentre estes diversos fatores que contribuem para o aparecimento, bem como, para a persistência da fadiga crônica em pacientes com LES estão: a presença de dor crônica, idade mais avançada, distúrbios do humor, principalmente a depressão, uso de glicocorticoides, em especial em doses maiores que 10 mg/dia, distúrbios do sono, inatividade física, alterações no sistema nervoso central, processo inflamatório, disfunção autonômica e alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (9-11).

O processo inflamatório crônico dos pacientes com doenças reumáticas autoimunes sistêmicas é importante no início da fadiga, principalmente nos estágios iniciais da doença e durante os processos de reativação da doença. No entanto, o

papel da inflamação crônica na manutenção da fadiga é menos claro, o que é comprovado pela presença deste sintoma em pacientes com artrite reumatoide e LES mesmo quando a doença está em remissão (9,13). Sendo assim, convém destacar o mecanismo mal adaptativo da sensibilização central como fator contribuinte para a fadiga de pacientes com doenças crônicas, dado que ocorre uma exposição contínua à doença e ao seu tratamento, nestes pacientes (11,14).

Desta forma, podemos compreender que o mecanismo da fadiga no LES ocorre não somente ao nível periférico, como também à nível central, a nível periférico é fácil entender o papel da fadiga muscular, mas à nível central, ocorre uma diminuição da ativação voluntária dos músculos, diretamente relacionada à diminuição da frequência e sincronização dos motoneurônios, e uma redução do drive do córtex motor e, é essa condução deficiente da produção cortical motora que atenua o desempenho ou mesmo interrompe a atividade, já que os processos inibitórios e excitatórios são afetados.

Também não podemos ignorar a comunicação bidirecional entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central que ocorre nas doenças reumáticas autoimunes sistêmicas, nesta interface ocorre a transferência de citocinas pró-inflamatórias através da barreira hematoencefálica por meio de vários mecanismos diretos ou indiretamente via células endoteliais ativadas, onde vias específicas atuam contribuindo para fadiga a nível central (11,15).

Importante ressaltar que a fadiga crônica pode ocorrer em qualquer nível de atividade de doença do LES, inclusive naqueles pacientes em remissão, sendo muitas vezes difícil mensurar o nível de fadiga destes pacientes, visto que este é muitas vezes um parâmetro subjetivo. Ainda assim, diversos instrumentos têm sido validados para mensurar e acompanhar os níveis de fadiga desses pacientes, dado o impacto deste

sintoma (7,16,17).

No tocante ao tratamento da fadiga crônica no LES, as terapias não-farmacológicas são as que se mostraram mais eficazes, como é o caso da terapia cognitivo comportamental, da atividade física e da higiene do sono (17). Em pacientes com LES, programas de exercícios influenciam positivamente a depressão, melhoram a capacidade cardiorrespiratória e reduzem a fadiga (18,19), Tench *et al.* (20) demonstraram em seu estudo que um programa de treinamento aeróbio de 12 semanas é eficaz em reduzir a fadiga em pacientes com LES. Como tratamento mais inovador, um estudo com 18 pacientes utilizando estimulação transcutânea auricular do nervo vagal mostrou diminuição significativa da dor musculoesquelética e da fadiga daqueles pacientes estimulados com a técnica por quatro dias consecutivos, sendo o tratamento bem tolerado, com poucos efeitos adversos, mas com melhora temporária que se seguia por apenas 12 dias após o término do protocolo (21).

Quanto a terapia farmacológica para controle da fadiga no LES, os estudos BLISS-52 (22) e BLISS-76 (23) do imunobiológico belimumabe avaliaram a fadiga como desfecho secundário utilizando o questionário de pesquisa de saúde - *The 36-item Short-Form* (SF-36), mas os resultados foram conflitantes, pois enquanto houve melhora no grupo que recebeu a terapia com belimumabe no estudo BLISS-52, o mesmo não ocorreu no BLISS-76. Posteriormente, uma extensão do estudo BLISS-76 demonstrou que os pacientes que continuaram a terapia com belimumabe obtiveram melhora nos níveis de fadiga, sugerindo que talvez uma terapia sustentada com o imunobiológico seja necessária para melhora na fadiga (24,25).

Entretanto, mesmo com a terapia farmacológica para controle da atividade da doença e terapias multidisciplinares para controle de fadiga, o manejo deste sintoma permanece desafiador, especialmente naqueles pacientes que cursam conjuntamente

com a presença de dor crônica (9,17,26).

Desta maneira, torna-se necessário o estabelecimento de uma terapia que auxilie no controle da fadiga e da dor crônica, já que estes, juntamente com o processo inflamatório do LES e fatores relacionados à neuroplasticidade mal adaptativa que ocorrem nestes pacientes, geram um círculo vicioso, sendo fatores que se retroalimentam, prejudicando a funcionalidade e a qualidade de vida desses pacientes.

1.3 Neuromodulação cerebral não invasiva

A neuromodulação cerebral não-invasiva envolve técnicas que ganharam espaço nos últimos anos nos seguintes campos: psiquiatria, neurologia clínica, tratamentos físicos e na reabilitação clínica. As principais técnicas envolvem: a Estimulação elétrica transcraniana de corrente contínua - *transcranial direct current stimulation* (tDCS) e a estimulação magnética transcraniana - *transcranial magnetic stimulation* (27-31).

As técnicas supracitadas consistem na aplicação de corrente elétrica e/ou campo eletromagnético, modulando assim a atividade elétrica cerebral juntamente com seus mecanismos de retroalimentação. Esses processos podem ser capazes de levar a uma modificação de padrões anormais de funcionamento, contando com o processo de neuroplasticidade cerebral, principalmente através da criação e ativação de redes neurais novas.

Além disso, o uso cumulativo de técnicas de neuromodulação cerebral não invasiva pode induzir efeitos de longo prazo no nível sináptico, revertendo a neuroplasticidade mal-adaptativa, sendo importante destacar que cada montagem do

tDCS tem um objetivo (28,31).

Na técnica do tDCS, é aplicada uma corrente contínua de baixa intensidade (1-2 mA) sobre o escalpo, modificando o limiar de excitabilidade neuronal e, conseqüentemente interferindo sobre as funções do sistema nervoso central relacionadas ao estímulo da área, sempre de acordo com a polarização do estímulo aplicado. A utilidade clínica desta técnica é capaz de promover uma redução da fadiga e da dor, além de melhora cognitiva, do humor e conseqüentemente uma melhor qualidade de vida. Destacamos ainda, as evidências que demonstram efeitos sinérgicos quando fazemos uso da terapia combinada: tDCS e exercício aeróbio e/ou de força, ocorrendo melhora da força e da função muscular (28,32-34).

Quando analisamos o uso combinado do tDCS e exercícios físicos, é controverso na literatura o papel da neuromodulação, enquanto há estudos em que a combinação do exercício aeróbio com a neuromodulação resultou em um aumento do efeito analgésico em pacientes com fibromialgia ou osteoartrite (35,36), Matias *et al.* (37) não encontraram superioridade da terapia combinada do treinamento funcional em relação à redução de dor e melhora funcional, em pacientes com fibromialgia.

Por fim, é interessante destacar o papel que a neuromodulação com tDCS mostrou na redução da fadiga em algumas doenças não reumatológicas altamente incapacitantes: a estimulação com tDCS do córtex frontal é uma opção terapêutica eficaz para tratar a fadiga relacionada à esclerose múltipla, bem como em outras morbidades neuropsiquiátricas como a doença de Parkinson e em pacientes com acidente vasculoencefálico (29,38-41).

1.4 Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com doenças reumáticas autoimunes sistêmicas

Até recentemente, não havia estudos avaliando relevância de tDCS em pacientes com doenças reumáticas autoimunes sistêmicas. Neste contexto, o nosso grupo foi pioneiro ao avaliar o impacto e a segurança de tDCS em pacientes com dermatomiosite em remissão (41,42) que é um subtipo de miopatia autoimune sistêmica. Para tanto, foi realizado um relato de caso no qual uma paciente com dermatomiosite recebeu três sessões diárias e consecutivas de tDCS [2 mA, corrente contínuo, 20 min, sendo ânodo na região C1 (contralateral ao membro dominante) e cátodo na região Fp2 (região supraorbitária ipsilateral ao membro dominante) do sistema internacional de eletroencefalograma 20/10 - que é um padrão de posicionamento dos eletrodos recomendado por autoridades internacionais]. Como controle, duas pacientes com dermatomiosite receberam estímulo *sham*, que consistiu em 30 segundos iniciais de estímulo transcraniano. Durante todo o processo, as pacientes se mantiveram em posição sentada. Para a avaliação de força muscular, a força dinâmica dos cotovelos foi avaliada por dinamômetro isocinético. Para evitar efeito de aprendizagem, processo de familiarização prévia foi realizado durante as medidas pré-intervenção com tDCS. A avaliação da força foi realizada em quatro períodos: 15 min antes de tDCS, 15 min depois de tDCS, 15 e 30 dias depois de tDCS. Os resultados mostraram que tDCS foi seguro em todas as etapas do estudo, sem promover reativação da doença e sem eventos adversos. Além disso, tDCS promoveu aumento sobre o pico de torque, sustentando tal incremento tanto no membro dominante quanto no não-dominante da paciente submetida a tDCS, quando comparado ao grupo controle (42).

Seguindo o mesmo protocolo de tDCS, porém em uma amostra maior, foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e *sham*-controlado, no qual foram incluídos 18 pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas. Os pacientes foram avaliados em quatro momentos distintos: pré-tDCS, e 30 min, três semanas e oito semanas pós-tDCS. Como resultados, após a intervenção, houve melhora dos aspectos físicos, teste de *Time-Stands Test* durante a evolução, pico de torque de extensão dos membros inferiores. Não houve nenhum evento adverso ou casos de reativação da doença (43).

De relevância, além de serem estudos pioneiros, houve preocupação principalmente quanto à segurança de tDCS em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas (por exemplo, reativação da doença), motivo pelo qual foi optado por apenas três sessões de tDCS (42,43).

Em um estudo piloto, *sham*-controlado, duplo cego e randomizado (n = 36), Nunes Pinto *et al.* (44) observaram redução significativa do grau de fadiga em pacientes com doença de Sjögren, após aplicação de tDCS por cinco dias consecutivos (2 mA, corrente contínua, 20 min, ânodo em córtex pré-frontal dorsolateral direito e cátodo em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, o que corresponde respectivamente a F4 e F3 do sistema internacional de eletroencefalograma 20/10). Além disso, os autores mostraram que as sessões foram seguras, com apenas eventos adversos leves e transitórios. De nota, este estudo não associou as sessões de tDCS a nenhum tipo de exercício físico.

Tendo em vista essa discussão, é interessante notar que é recente e inovadora a proposta terapêutica que associa às duas ferramentas: treinamento aeróbio e tDCS, que têm o potencial de tratar a fadiga e dor crônica em pacientes com doenças reumáticas. Neste contexto, pretendemos estender este protocolo para pacientes com

LES, o que nos motivou a realizar o presente protocolo. Desta forma, objetivamos avaliar tDCS em um número de cinco sessões associado a um exercício aeróbio em pacientes com LES; consideramos também, que até o presente momento não há estudos desta terapia associada nestes pacientes. Sendo assim, temos o objetivo de estabelecer uma relação sinérgica entre as técnicas, combinando os efeitos da estimulação periférica com a neuroplasticidade para gerar efeitos de melhora na fadiga.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Avaliar o impacto de tDCS associada ao exercício aeróbio, em um protocolo de 05 dias seguidos, sobre o sintoma fadiga em pacientes com LES.

2.2 Objetivos secundários

- Correlacionar transversalmente o nível de fadiga dos pacientes com LES com sua idade, índice de massa corporal (IMC), *status* de atividade da doença através do SLEDAI 2K (45), índice de dano do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR-DI) (46), se o paciente está na menopausa, diagnóstico prévio de fibromialgia, presença de sensibilização central, síndrome do anticorpo antifosfolípide (principal *overlap* com LES) e outras comorbidades como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica ou comorbidades psiquiátricas;
- Avaliar o impacto de tDCS associada ao exercício aeróbio em pacientes com LES, do ponto de vista da dor percebida (local ou difusa); do grau de sensibilização central; da qualidade do sono; da capacidade de realização das atividades da vida diária; da capacidade aeróbia; do nível de atividade física; do *status* de atividade da doença e nos seus efeitos adversos;
- Avaliar a segurança e a aderência do protocolo nos pacientes com LES.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, sendo um ensaio clínico randomizado, duplo cego e *sham* controlado. Os pacientes receberam um protocolo que consistiu em cinco sessões de tDCS associado ao treinamento aeróbio (caminhada em esteira durante 30 min) **Figura 1**. Além disso, os pacientes foram acompanhados por mais 60 dias do término da última sessão do protocolo.

Foram avaliados, através de entrevista realizada pela reumatologista Vanessa Posener de Andrade, após sete dias do término do protocolo, os efeitos da intervenção na fadiga, dor, sensibilização central, qualidade do sono, *status* de atividade de doença, capacidade de realização das atividades de vida diária, nível de atividade física, capacidade aeróbia e funcional dos pacientes.

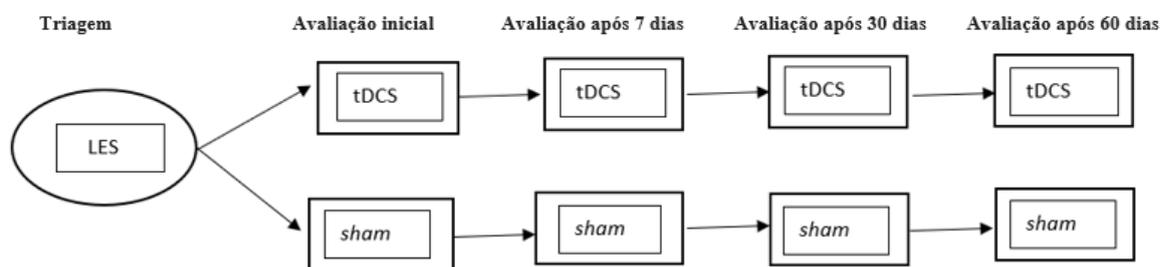
No seguimento de 30 dias após o término do protocolo e 60 dias após o término do protocolo, foram avaliados os níveis de fadiga, de dor, qualidade do sono, *status* de atividade de doença (avaliação do paciente e do médico) e nível de atividade física (**Figura 2**).

Em todas as avaliações (Pré, Pós-1 semana, Pós-30 dias e Pós-60 dias), A avaliação física foi realizada pelos mesmos avaliadores, os profissionais de Educação Física Sarah Gomes e Alexandre Moura, bem como as entrevistas foram realizadas apenas pela reumatologista Vanessa Posener de Andrade, a fim de padronizar o processo da pesquisa e reduzir possíveis vieses de aferição.

Figura 1. Participante do protocolo já com montagem do tDCS caminhado em esteira



Figura 2. Seguimento dos pacientes randomizados no protocolo



Legendas: LES: lúpus eritematoso sistêmico; tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

O presente projeto é extensão do projeto maior intitulado “Estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com doenças autoimunes sistêmicas”, CAAE 41916820.3.0000.0068, Parecer 4.684.681, versão 2, aprovado em 30/04/2021, registrado no Clinical Trials (NCT04678635) e no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) (RBR-6c6f8yv). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido antes de iniciarem a participação no estudo.

3.2 Participantes do estudo

Foram convidados a participar, pacientes adultos (idade ≥ 18 anos e < 50 anos), portadores de LES, provenientes do ambulatório de lúpus eritematoso sistêmico do serviço de Reumatologia (Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP). Todos os pacientes preenchem os critérios classificatórios de EULAR/ACR 2019 de LES (2).

3.3 Tamanho amostral

3.3.1 Tamanho amostral para a pré-seleção

Considerando o tamanho da amostra necessário para encontrar a diferença entre as médias de dois grupos independentes (teste t), considerou-se um tamanho de efeito de 0,5 (médio), valor de $\alpha < 0,05$, com poder $(1 - \beta)$ de 0,8. Desta forma, seria necessário selecionar 128 pacientes, alocados em dois grupos (1;1), ou seja, nos grupos tDCS ($n = 64$) e *sham* ($n = 64$). O tamanho da amostra foi calculado com o software G *Power 3.1.9.6. para Windows (Universidade de Kiel, Alemanha) (47).

3.3.2 Tamanho amostral para o estudo longitudinal

Considerando que o ambulatório de LES apresenta 693 pacientes da faixa etária selecionada, que acompanham regularmente no ambulatório (com consultas pelo menos a cada 6 seis meses) e preenchem os critérios de classificação para o estudo. Foi considerado uma amostra populacional de conveniência de 25 pacientes tDCS ($n = 13$) e *sham* ($n = 12$). Uma paciente, por motivos pessoais, desistiu do protocolo após a randomização inicial.

3.4 Critérios de inclusão

- a) pacientes do sexo feminino com LES definido: todos preenchem os critérios classificatórios EULAR/ACR de 2019 (2);
- b) em seguimento ambulatorial regular (consultas pelo menos a cada seis meses);

- c) segundo o julgamento do médico que avaliou os pacientes, como tendo quadro de fadiga e/ou dor (local ou difusa) significativa, apresentando a Escala de gravidade de fadiga (FSS) ≥ 36 pontos e/ou ≥ 38 pontos na Escala modificada do impacto da fadiga (MFIS) (48-51);
- d) uso relativamente estável de medicamentos no último mês;
- e) pacientes que tenham a capacidade de assinar e entender o termo de consentimento livre e esclarecido;
- f) > 18 anos.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos, pacientes:

- a) com neoplasias;
- b) usuários de marca-passo cardíaco;
- c) usuários de clips ou próteses metálicas cranianas;
- d) gestantes ou lactantes;
- e) com idade ≥ 50 anos;
- f) com antecedente pessoal de crise convulsiva ou epilepsia;
- g) usuário de medicamentos de ação central ou que diminuam limiar convulsivo;
- h) com lesão cutânea (couro cabeludo, na área de aplicação dos eletrodos);
- i) com comprometimento à deambulação que impeça caminhar em esteira;
- j) em atividade de doença moderada, intensa ou muito intensa segundo o SLEDAI 2K (45);
- l) em uso de doses de prednisona maior que 10 mg/dia;

- m) apresentando *overlap* com outras doenças reumáticas autoimunes sistêmicas que não síndrome do anticorpo antifosfolípide;
- n) Com hipotireoidismo descompensado
- m) Que não conseguirmos contato telefônico para recrutamento ou que não tenham disponibilidade para participar do protocolo.
- o) Pacientes que estivessem participando de outro protocolo simultâneo.

3.5 Entrevistas e prontuários

Os pacientes participantes do protocolo foram entrevistados por telefone para triagem e, posteriormente entrevistados pessoalmente, além do que foram revisados os dados de prontuário eletrônico. Os seguintes parâmetros foram avaliados no tempo basal:

- Demográficos: idade, etnia, sexo, estado civil e nível educacional
- Antecedentes pessoais;
- Comorbidades e medicamentos para tratamento das mesmas;
- Exames laboratoriais – realizados na última consulta presencial mais próxima à intervenção com tDCS- coletados através do prontuário eletrônico;
- Tratamento medicamentoso: *# uso de medicamentos prévios e atuais (glicocorticoides, imunossupressores, imunomoduladores e/ou imunobiológicos);
- *Status* da doença. *# Foi avaliado através dos questionários: escala visual analógica (pacientes e médicos) (EVA) e SLEDAI 2K no momento do recrutamento (45);
- Índice de dano através do *Systemic Lupus International Collaborating*

Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR-DI) (46);

- Função física avaliada pelo **Health Assessment Quality (HAQ)* (52);
- Avaliação da dor pelo *questionário *Short Form McGill Pain Questionnaire 2 (SF-MPQ-2)* (53);
- Fadiga: *# questionário de FSS (48-50) e MFIS (51): escolhemos tais escalas por serem bem validadas na literatura para avaliação de fadiga;
- Nível de atividade física *# através do questionário internacional de atividade física (IPAQ) (54);
- EVA: *# Fadiga, dor geral e sono (55,56);
- EVA: *# Fadiga, dor geral e sono (55,56);
- Presença de sensibilização central, pelo Inventário de sensibilização central (57).

* Foram coletadas também uma semana após a última sessão de tDCS.

Foram coletadas também nos tempos: Pós-4ª semana (30 dias) e Pós-8ª semana (60 dias).

3.6 Avaliação dos componentes de funcionalidade

Para avaliarmos funcionalidade global, realizamos os seguintes testes:

- a) **Sentar e levantar (*Timed-Stands Test*)**: consistiu no maior número de execuções dessa tarefa no tempo de 30 s. No mesmo dia foram realizadas três tentativas, sendo a maior considerada para a avaliação (58);
- b) **Teste de caminhada de seis minutos (*Six-minute walk test*)**: os pacientes caminharam no plano de maneira reta e em um circuito fechado. O percurso de caminhada teve 30 metros de comprimento e esse foi marcado a cada três metros. Os pontos de retorno foram marcados com um cone. Uma linha

de partida, que marca o início e o fim de cada volta de 60 metros, foi marcada no chão com fita adesiva colorida. O objetivo do teste foi caminhar a maior distância dentro do circuito marcado durante seis minutos cronometrados. Avaliamos o nível de fadiga através da escala de Borg antes do início e após o final do teste (59,60);

- c) **Teste de preensão palmar (*Handgrip test*)**: os pacientes foram colocados em posição ortostática com os braços estendidos e colados ao corpo e realizaram o máximo de força com a mão dominante durante o período de 10 s, efetuaram um período de recuperação de 60 s, efetuando esse procedimento por três tentativas totais, o maior valor encontrado será considerado a força máxima de preensão palmar (61);
- d) **Levantar e caminhar (*Up-and-Go Test*)**: o paciente percorrerá uma ida e volta em um percurso de três metros, por três tentativas. O menor tempo será considerado o resultado do teste (62);

*Adotamos o coeficiente de variação de 0,5% para todos os testes acima citados e, caso não atendido, mais uma tentativa deveria ser executada.

3.7 Exames laboratoriais

Na ocasião do recrutamento, foram coletados em prontuário eletrônico os seguintes exames com data da consulta mais próxima ao recrutamento (em menos de seis meses): hemograma completo, C3, C4, anti-dsDNA, creatinina e relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina, PCR, VHS, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, hemoglobina glicada.

3.8 Randomização

Os pacientes participantes do estudo foram randomizados na razão de 1:1 em dois grupos: pacientes com LES-tDCS e pacientes com LES-*sham* (placebo). Tanto os pacientes como os profissionais envolvidos na execução do protocolo não tiveram conhecimento durante o protocolo da alocação e das intervenções (duplo cegamento).

A sequência de alocação foi ocultada em envelopes opacos e dentro deles identificados a palavra tDCS ou *sham* e posteriormente selados, sendo que apenas um investigador não envolvido com o recrutamento e a técnica tinha acesso à informação. Os envelopes foram enumerados conforme a sequência aleatória em que os pacientes foram alocados. Este investigador não envolvido com o recrutamento que programava previamente o aparelho de tDCS conforme a alocação da participante do estudo.

3.9 Protocolo de tDCS

A neuromodulação através do tDCS foi aplicada no período da manhã no Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT), HCFMUSP-SP.

Os pacientes na véspera e durante todos os dias de intervenção foram orientados a não alterar consumo de cafeína, níveis de exercício físico, tempo de sono e mudanças na dose ou introdução de medicamentos de ação em sistema nervoso central.

A tDCS teve como fonte um gerador de corrente contínua alimentado por bateria (*Activadose II*, EUA) e foi exercida através de dois eletrodos medindo 5

x7 cm (35 cm²) (Ibramed, Brasil), cobertos por uma esponja vegetal, embebida com soro fisiológico 0,9% e fixados na cabeça com faixas de tecido próprias para cada paciente. Os eletrodos foram posicionados conforme o sistema internacional 10/20 para localização do córtex motor primário. O ânodo (eletrodo com carga elétrica positiva) foi posicionado em C3 ou C4 (contralateral ao membro dominante) e o cátodo (eletrodo com carga elétrica negativa) foi posicionado em Fp1 no canhoto e Fp2 no destro (região supraorbitária ipsilateral ao membro dominante). A corrente ativa do tDCS foi aplicada com intensidade de 2mA e densidade 0,057 mA/cm² com duração total de 20 min, sendo todos com rampa de subida e descida de 10 s.

A tDCS do grupo *sham* (placebo) apresentou também a mesma rampa de subida e descida de 10 s, porém com estímulo de apenas 30 s, isto está em acordo com estudo prévio que demonstrou que o período é suficiente para percepção do estímulo elétrico pelo paciente, sem o estímulo cerebral duradouro (63).

3.10 Treinamento aeróbio

O treinamento aeróbio foi realizado no Laboratório de Estudos do Movimento (LEM) do IOT HC/FMUSP - SP. As sessões foram realizadas concomitante a aplicação do tDCS e consistiram na realização de exercícios de leve à moderada intensidade em esteira (Movement modelo RT 250, São Paulo, Brasil). O volume foi padronizado em 30 min totais. A intensidade foi verificada através da percepção subjetiva de esforço (PSE) e controlada pelos profissionais de educação física, Alexandre Moura dos Santos, Rafael Giovani Misse e/ou

Sarah Luísa Gomes da Silva.

3.11 Segurança e aderência

A aderência foi avaliada através de uma lista de presença diária aplicada durante o protocolo e controlada pelos pesquisadores durante as 2 primeiras semanas do protocolo. Em todo o período do estudo (até seguimento longitudinal Pós-60 dias) foram avaliados os indicadores de segurança, nível de atividade da doença (avaliada por um reumatologista e pela percepção do paciente). Em conjunto a isto, foi também aplicado questionário de efeitos adversos, diariamente e após sete dias da sessão de neuromodulação. Os seguintes efeitos adversos foram questionados ativamente: cefaleia, ardor, hiperemia em pele no local de aplicação da técnica, prurido, náuseas, tontura, alterações no humor e algum outro efeito adverso percebido pelo paciente.

Avaliamos o *status* de atividade da doença através de seguimento das consultas médicas do ambulatório de Reumatologia (HCFMUSP – SP) e através de telefonemas realizados pela reumatologista Vanessa Posener de Andrade após 30 dias do término das sessões de neuromodulação e após 60 dias do término das sessões. Consideramos para isso, o SLEDAI 2K (41) em consulta médica e o EVA para atividade de doença do médico reumatologista e do paciente.

3.12 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram caracterizadas com o uso da mediana

(interquartis 25% - 75%), enquanto variáveis qualitativas foram apresentadas com suas frequências absolutas (n) e frequências relativas, expressas como porcentagens (%). A normalidade dos dados foi avaliada usando o teste de Shapiro-Francia e a igualdade das variâncias foi examinada usando o teste de Levene. Para comparação entre os grupos em relação as variáveis quantitativas pré-intervenção o teste t de Student foi empregado. Entretanto, para variáveis quantitativas que não assumiram valor de normalidade ou variáveis qualitativas ordinais, o teste de Mann-Whitney U foi utilizado.

A comparação e a associação entre variáveis qualitativas nos dois grupos foram determinadas utilizando o teste chi-quadrado ou o teste exato de Fisher com base nas suposições subjacentes.

As correlações entre as variáveis foram avaliadas usando o teste de Spearman (ρ). Adicionalmente, correlações foram categorizadas baseadas no efeito de tamanho como pequeno/fraco (< 0.29), médio/moderado ($0.30 - 0.80$) e grande/forte (> 0.80).

Para avaliar os efeitos da intervenção (tDCS *versus*. sham) em medidas repetidas ao longo do tempo, foi realizado um teste de medidas repetidas (ANOVA) bidirecional, com teste post-hoc de Tukey usados para múltiplas comparações.

Em nosso estudo, analisamos a variação percentual entre dois valores denotados como V_i (valor inicial) e V_f (valor final), para avaliar a extensão da mudança em uma variável específica. A variação percentual (%) foi calculada usando a seguinte fórmula: mudança percentual (%) = $(V_f - V_i) / V_i \times 100$

A hipótese nula foi rejeitada em $P < 0,05$, indicando significância estatística. As análises estatísticas foram realizadas usando R (v 4.3.1) para

Windows (R Core Team, Viena, Áustria, 2021).

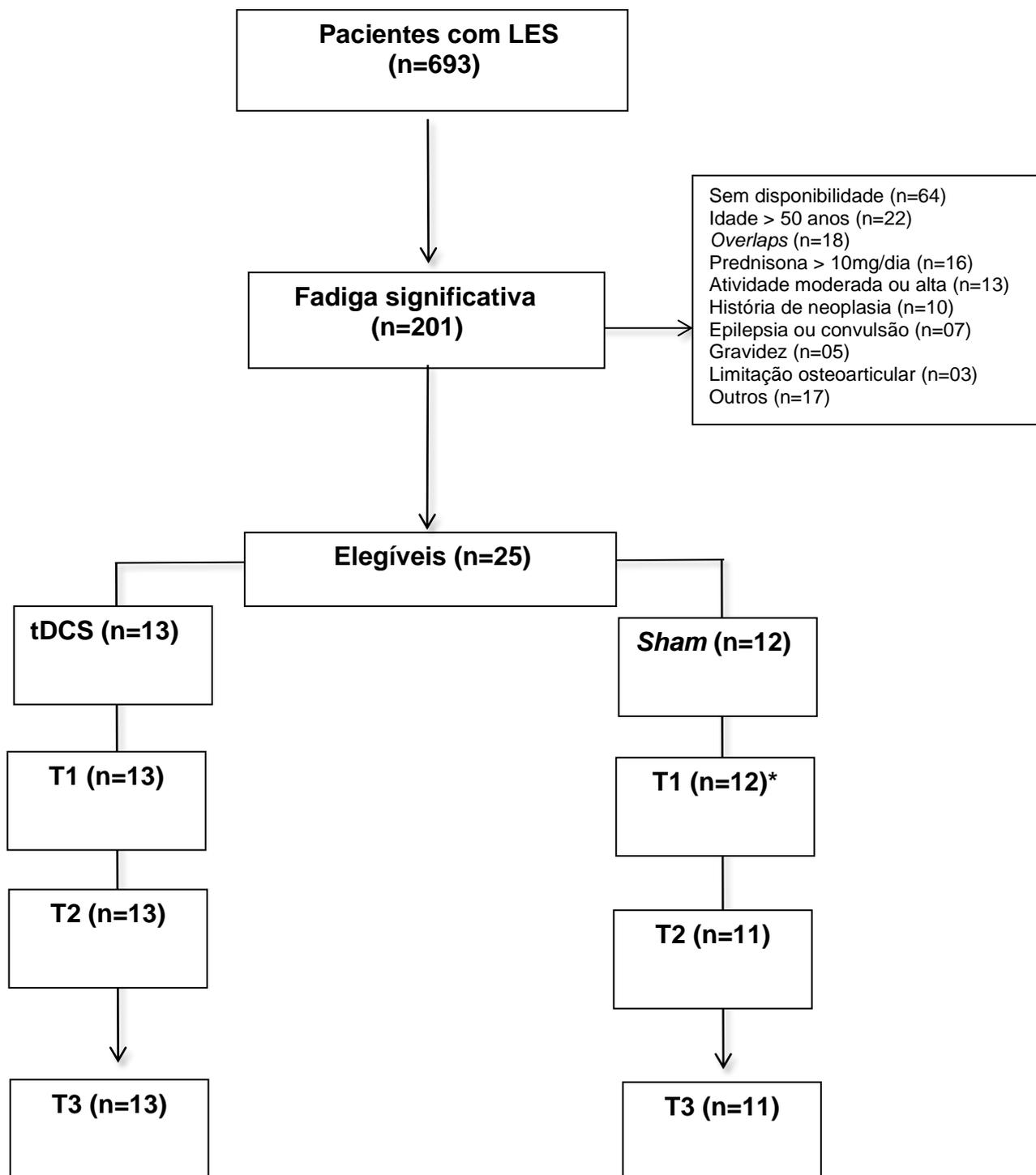
4. RESULTADOS

Foram identificados 693 pacientes do sexo feminino que apresentavam acompanhamento regular nos últimos seis meses no serviço de Reumatologia (HCFMUSP – SP) e que preenchiam os critérios classificatórios EULAR/ACR 2019 para LES (2). Dos pacientes selecionados através de prontuário eletrônico, 201 relataram fadiga importante, destes foram excluídos aqueles que não teriam disponibilidade para participar das sessões de neuromodulação (n = 64); que estavam em atividade de doença moderada, intensa ou muito intensa, segundo o SLEDAI-2K (n = 13); com doses de prednisona > 10 mg/dia (n = 16); com *overlap* com outras doenças autoimunes sistêmicas excetuando-se a síndrome do anticorpo antifosfolípide (n = 18); > 50 anos (n = 22); histórico de neoplasias (n = 10); gestantes (n = 5); epilepsia ou antecedente pessoal de crise convulsiva (n = 7); limitação osteoarticular que impede de caminhar em esteira (n = 3) e que não conseguimos contato por telefone ou em consultas no ambulatório (n = 18), desta forma foram randomizados 25 pacientes no total (**Figura 3**).

Dentre os pacientes randomizados, uma paciente desistiu de participar após a randomização e avaliação inicial, estando desta forma com seguimento completo, 24 pacientes, sendo 13 pacientes no grupo tDCS e 11 pacientes no grupo *sham*.

O início do recrutamento aconteceu em maio de 2022 e o final do seguimento dos pacientes em junho de 2023.

Figura 3. Fluxograma do processo de seleção de pacientes



*Após a randomização, uma paciente do grupo *sham* desistiu de participar do estudo por motivos pessoais.

Entre os pacientes selecionados, 13 foram randomizados para o grupo tDCS e 12 para o grupo *sham*, os dois grupos eram semelhantes no que diz respeito à idade, IMC, etnia autorrelatada e estado matrimonial (**Tabela 2**).

Os resultados são relatados conforme a fase do estudo, sendo em dados transversais com as características da população estudada e a prevalência de fadiga crônica nos pacientes e dados longitudinais, sendo divididos em avaliação pré-intervenção e avaliações pós-intervenção, com seguimento posterior de 30 e 60 dias após o término do protocolo.

4.1 Dados transversais

Os pacientes randomizados para o protocolo foram pareados por idade e IMC, sendo todos do sexo feminino. Conforme demonstrado na **Tabela 2**, não houve diferença estatística nas características demográficas dos dois grupos, sendo importante relatar o alto nível educacional dos pacientes, considerando a população brasileira (44% destes apresentavam nível superior).

O tempo mediano de doença dos pacientes foi de 13 anos, não havendo diferença significativa entre os dois grupos. Quanto ao nível de atividade de doença, os pacientes encontravam-se em remissão (maioria dos pacientes) ou em baixa atividade de doença, sendo o *status* de atividade de doença, avaliados pelo SLEDAI-2K e PGA semelhantes entre os dois grupos, assim como o índice de dano SLICC/ACR-DI. Entre os danos apresentados, o mais prevalente foi a presença de osteonecrose de fêmur e a osteoporose induzida por glicocorticoide.

Na **Tabela 3** são apresentados os exames laboratoriais na avaliação pré-intervenção, permitindo complementar a caracterização clínica dos grupos. Apenas o

valor de creatinina foi diferente entre os grupos, porém dentro dos valores de intervalo de referência (0,6 a 1,2 mg/dL).

Como estabelecido pelos critérios de inclusão, nenhum paciente estava em uso de dose de prednisona > 10 mg/dia, sendo homogênea a distribuição das doses dessa medicação entre os grupos. O medicamento mais usado pelos pacientes, como esperado, foi a hidroxiquina, aqueles que não estavam em uso da droga, tinham apresentado maculopatia induzida pela medicação, confirmadas por avaliação oftalmológica. Os outros imunossupressores utilizados foram azatioprina, micofenolato de mofetila, metotrexato e tacrolimo e, os imunobiológicos que estavam em uso (minoridade dos pacientes) eram rituximabe e belimumabe. Não houve diferença entre os grupos quanto ao uso de imunossupressores.

Apesar de balanceado entre os grupos, 72% dos pacientes apresentavam comorbidades psiquiátricas, sendo estes transtornos depressivos ou ansiosos. Importante ressaltar que nenhum paciente do estudo estava descompensado do ponto de vista psicológico, de acordo com a avaliação da sua comorbidade psiquiátrica, bem como todos estavam com medicações otimizadas, isto reflete a alta prevalência de uso de psicotrópicos pelos pacientes, sendo a medicação mais utilizada a sertralina.

Considerando que todos os pacientes apresentavam fadiga grave pelo FSS e/ou MFIS, avaliamos possíveis fatores correlacionados ou associados com a presença de fadiga grave. Dentre todas as variáveis avaliadas, não houve associação entre a idade, tempo de diagnóstico, valor de IMC, presença de menopausa, presença de qualquer comorbidade e a associação da presença de fadiga significativa pelo FSS ou MFIS. Apenas a presença de sensibilização central foi associada com a presença de fadiga grave pelo MFIS. Quanto a atividade de doença ou dano, não avaliamos a associação entre o SLEDAI-2K e o SLICC-ACR-DI, pois já encontramos na análise

inicial valores sem importância clínica para a mediana destas variáveis.

Tabela 2. Dados demográficos da amostra estudada

	Sham (n=12)	tDCS (n=13)	P
Idade (anos)	37,5 (35,3-42,3)	42,0 (39,0-44,5)	0,201
IMC (kg/m ²)	29,4 (24,7-32,0)	24,7 (24,2-28,6)	0,215
Etnia			
Branco	4 (33,3)	4 (30,8)	
Pardo	7 (58,3)	7 (53,8)	> 0,999
Preto	1 (8,3)	2 (15,4)	
Estado matrimonial			
Casada	4 (33,3)	5 (38,5)	
Solteira	4 (33,3)	7 (53,8)	
Divorciada	2 (16,7)	0	0,507
União estável	2 (16,7)	1 (7,7)	
Nível educacional			
Fundamental incompleto	0	1 (7,7)	
Fundamental completo	0	1 (7,7)	
Ensino médio incompleto	1 (8,3)	0	
Ensino médio completo	2 (16,7)	4 (30,8)	0,410
Ensino superior incompleto	4 (33,3)	1 (7,7)	
Ensino superior completo	5 (41,7)	6 (46,2)	
Comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica	10 (83,3)	12 (92,3)	0,593
Hipertensão arterial sistêmica	3 (25,0)	5 (38,5)	0,673
Diabetes mellito	0	1 (7,7)	>0,999
Dislipidemia	1 (8,3)	3 (23,1)	0,593
Evento cardiovascular prévio *	0	0	>0,999
Transtornos psiquiátricos **	8 (66,7)	10 (79,9)	0,673
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	0	2 (15,4)	0,480
Fibromialgia	1 (8,33)	2 (15,38)	>0,999

Dados expressos como mediana (interquartil 25% - 75%) ou frequência (%).

* Infarto agudo do miocárdio, acidente vasculoencefálico; ** depressão, ansiedade.

Tabela 3. Dados laboratoriais da amostra estudada

	Sham (n=12)	tDCS (n=13)	P
Hemoglobina (g/dL)	12,7 (12,3-13,5)	12,9 (12,0-13,5)	0,553
Hematócrito (%)	38,2 (37,0-39,1)	38,6 (35,8-39,4)	0,608
Leucócitos (mil/mm ³)	4855 (4368-6185)	4820 (4190-6050)	0,895
Neutrófilos (mil/mm ³)	3112 (2519-4055)	3150 (2400-3510)	0,852
Linfócitos (mil/mm ³)	1705 (1065-1855)	1160 (960-1450)	0,586
C3 (mg/dL)	107 (86-127)	115 (96-134)	0,769
C4 (mg/dL)	19 (13-23)	18 (12-28)	0,571
Anti-dsDNA (UI/mL)	0,0 (0,0-12,3)	1,8 (0,0-4,0)	0,710
Relação proteína/creatinina	0,09 (0,04-0,13)	0,07 (0,06-0,14)	0,891
Creatinina (mg/dL)	0,69 (0,63-0,78)	0,78 (0,74-0,99)	0,025
PCR (mg/L)	2,2 (1,2-4,5)	1,0 (0,6-3,2)	0,230
VHS (mm/1 ^a hora)	18 (8-23)	11 (8-25)	0,935
Colesterol total (mg/dL)	173 (153-181)	172 (153-187)	0,754
Colesterol - LDL (mg/dL)	101 (86-112)	87 (78-115)	0,945
Colesterol - HDL (mg/dL)	50 (42-58)	53 (40-64)	0,806
Triglicérides (mg/dL)	72 (47-96)	110 (73-150)	0,096
Hemoglobina Glicada (%)	5,3 (5,1-5,3)	5,7 (5,5-5,9)	0,081

Dados expressos como mediana (interquartil 25% - 75%) ou frequência (%).

Legendas: HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

4.2 Dados longitudinais

Avaliamos a presença de fadiga através dos escores de FSS, MFIS e EVA. O grupo TDCS apresentou mediana de valores do FSS pré-intervenção de 54 pontos, enquanto o grupo *sham* apresentou valor mediano de 57 pontos, e não houve diferença significativa entre os dois grupos no tempo de pré-intervenção ($P > 0,05$). Quanto ao escore MFIS, o grupo TDCS possui valor mediano de 59 pontos e o grupo *Sham* de 64 pontos, também não houve diferença estatística entre os dois grupos ($P > 0,05$). Por fim quanto à avaliação de fadiga pelo EVA, os dois grupos apresentavam mediana de oito pontos.

Quando avaliamos as atividades de vida diárias através do HAQ, os dois grupos *sham* e o grupo tDCS apresentaram valores medianos estatisticamente semelhantes antes e após a intervenção ($P > 0.05$). Em relação aos testes físicos realizados, os grupos também foram estatisticamente semelhantes em termos de capacidade funcional e força nas avaliações pré e pós-intervenção ($P > 0.05$).

Vale ressaltar que o MFIS avalia os domínios da fadiga, incluindo aspectos físicos, cognitivos e psicossociais. Após a intervenção, o grupo *sham* não apresentou melhora nos níveis de fadiga ($P = 0,530$), enquanto o grupo apresentou melhora significativa ($P = 0,042$) em comparação ao valor basal. Essa melhora foi mantida após 30 e 60 dias ($P < 0,05$)

Ao avaliar a fadiga por meio da EVA, o grupo *sham* apresentou melhora inicial que se manteve após 30 dias, mas não após 60 dias. O grupo tDCS apresentou melhora inicial que persistiu por 30 e 60 dias.

Após a intervenção, houve uma melhora da fadiga em ambos os grupos, no entanto uma melhora sustentada nos níveis de fadiga foi observada apenas no grupo

tDCS ($P = 0.003$ no FSS, e $P = 0.019$ no MFIS) e 60 ($P = 0.045$ no FSS, e $P = 0.011$ no MFIS) (**Figuras 3 e 4**).

Quando avaliamos a qualidade do sono, somente o grupo tDCS mostrou uma melhora significativa pós-intervenção, entretanto a melhora não se sustentou após 30 e 60 dias.

Não houve diferença entre os dois grupos em termos de qualidade e nível de dor crônica, ou alterações estatisticamente significativas em qualquer momento avaliado ($P > 0,05$).

Em relação ao gasto calórico semanal, avaliado pelo IPAQ, não houve diferença no equivalente metabólico semanal (MET) em nenhum dos grupos ao longo do tempo ou na comparação entre eles (basal, pós-intervenção, pós-30 dias e pós-60 dias) ($P > 0,05$).

Notavelmente, a variação percentual calculada para o FSS no grupo tDCS foi de 44% quando comparada pré e pós-intervenção. Além disso, a redução permaneceu em aproximadamente 28% após 30 dias e 26% após 60 dias. Para a pontuação MFIS, a variação percentual no grupo tDCS foi de 20%, 39% e 37%, respectivamente, nos momentos pós-intervenção, pós-30 dias e pós-60 dias. Por fim, para a EVA relacionada à fadiga, a variação percentual nesses momentos foi de 50%.

Em relação aos testes físicos (sentar e levantar, teste de caminhada de 6 minutos, teste de preensão palmar e teste de levantar e caminhar), não houve diferença entre as avaliações pré e pós em ambos os grupos ($P > 0,05$).

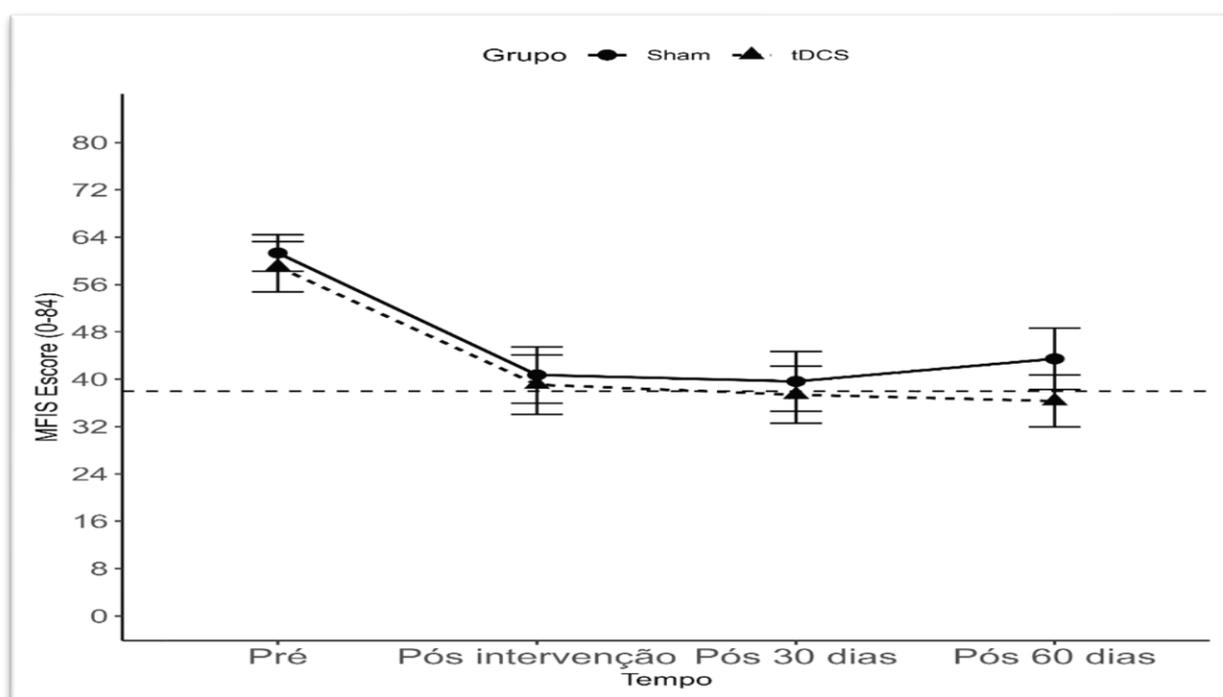
Nenhum paciente conseguiu identificar o grupo ao qual foi alocado durante a randomização, assegurando assim o cegamento do estudo.

O protocolo foi seguro durante todo o acompanhamento dos pacientes, apresentando apenas efeitos adversos leves e transitórios; 11 (45,8%) pacientes

apresentaram dores de cabeça leves e autolimitadas, e dois (8,3%) relataram hiperemia reversível do couro cabeludo, enquanto não houve casos de reativação de doença. Os medicamentos também permaneceram estáveis e não houve alterações nas doses ou regimes terapêuticos durante o período de acompanhamento.

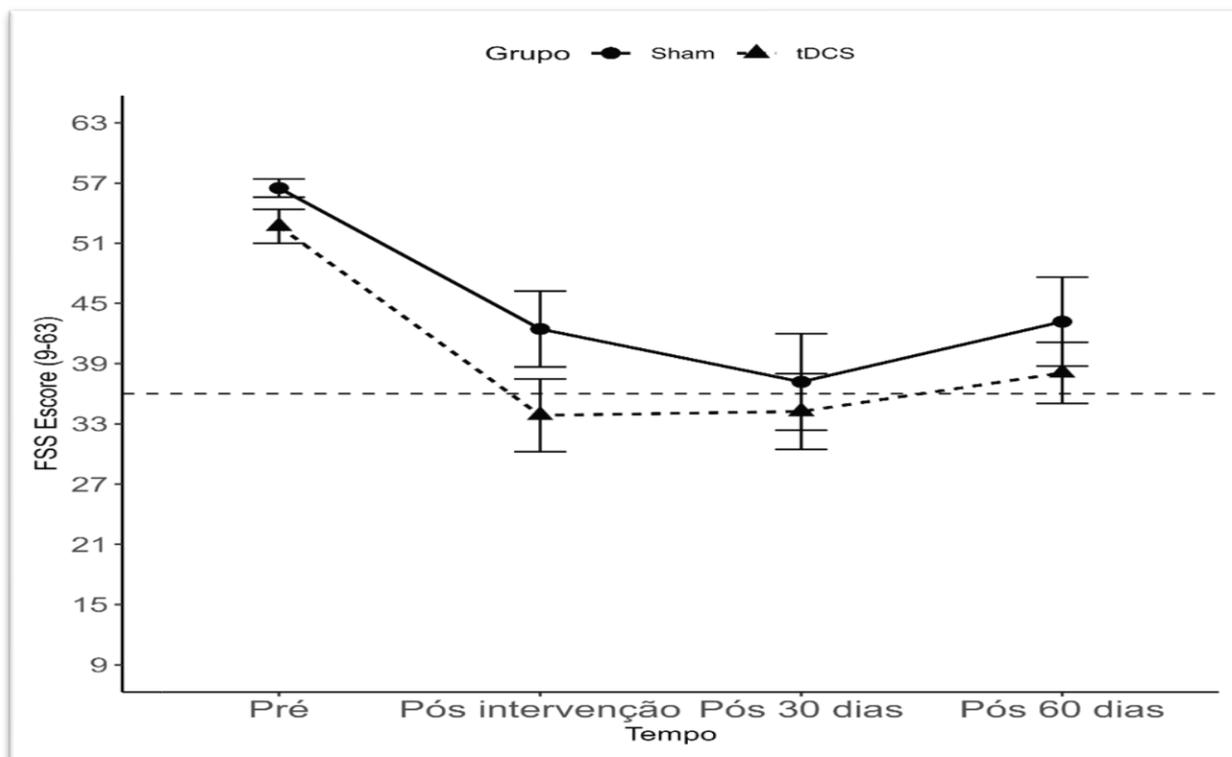
Uma paciente desistiu do estudo por motivos pessoais após a randomização e avaliação inicial. Os participantes dos grupos tDCS e *sham* participaram de todas as sessões e das avaliações de acompanhamento.

Figura 3. Avaliação longitudinal do escore de fadiga MFIS dos pacientes do protocolo



Legendas: MFIS: Escala modificada do impacto da fadiga; tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

Figura 4. Avaliação longitudinal do escore de fadiga FSS dos pacientes do protocolo



Legendas: FSS: Escala de gravidade de fadiga; tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

5. DISCUSSÃO

Este é um estudo pioneiro que aborda o tDCS combinado com exercício aeróbico em pacientes com LES com fadiga significativa. Isto demonstra claramente um tratamento para fadiga potencialmente seguro, bem tolerado, acessível e de baixo custo, com efeitos a longo prazo para pacientes com LES, uma vez que os efeitos de melhoria da fadiga foram sustentados por 60 dias.

Nosso estudo teve como objetivo avaliar o papel do treinamento físico aeróbio combinado com neuromodulação no tratamento da fadiga significativa em pacientes com LES definido pelos novos critérios classificatórios de ACR/EULAR 2019 (2). Além disso, este estudo representa adequadamente pacientes com LES: principalmente jovens, mulheres e em idade produtiva. Além disso, aplicamos critérios rígidos de inclusão e exclusão e acompanhamos os pacientes por 60 dias após o término do protocolo. Para minimizar os fatores de fadiga relacionados à atividade da doença, randomizamos os pacientes em grupos de remissão e nível de atividade leve. Notavelmente, outros fatores, como a obesidade, devido ao seu papel inflamatório e à associação com distúrbios do sono que podem contribuir para a fadiga (64), também foram bem equilibrados.

Da Costa *et al.* (65) destacaram em seu estudo que maiores danos pela doença, presença de fibromialgia, humor deprimido, distúrbios do sono e menor participação em atividades físicas e de lazer contribuem para maiores escores de fadiga. Além disso, o humor deprimido está fortemente relacionado à fadiga mental. Apenas dois pacientes da nossa coorte tiveram diagnóstico de fibromialgia, tornando a presença dessa comorbidade estatisticamente insignificante em relação aos níveis de fadiga. Contudo, mesmo em alguns pacientes com este diagnóstico, notamos um grau significativo de sensibilização central associada à fadiga. Isto nos leva a questionar se o diagnóstico de fibromialgia em muitos pacientes com LES pode ser

um grau de sensibilização central que contribui para a fadiga, o que por sua vez nos leva a questionar se há maior dificuldade diagnóstica para fibromialgia devido a esse fator de confusão (66). Esta observação é apoiada pela teoria de Davies *et al.* (11), em que fatores desencadeantes da fadiga, como respostas inflamatórias, fatores genéticos e contribuintes biopsicossociais resultam em uma resposta mal adaptativa no nível do sistema nervoso central, gerando um círculo vicioso de fatores que se reforçam.

Não houve diferença estatística na capacidade funcional entre os dois grupos nas avaliações pré e pós-intervenção. Podemos inferir que não houve alterações significativas nessas variáveis, uma vez que as pacientes já apresentavam escores baixos no HAQ e eram mulheres jovens, com poucas restrições de atividades diárias e incapacidades mínimas.

Ao avaliar os testes de força funcional, podemos inferir que a fadiga dos nossos pacientes estava relacionada ao nível central, com componente de plasticidade mal adaptativa. Essas duas avaliações diretas (testes funcionais e de força) e indiretas (questionário HAQ) reforçam nossa hipótese de que a fadiga tem um componente predominantemente central, uma vez que ambas as variáveis (testes funcionais e HAQ) não apresentaram nenhuma alteração nessas avaliações.

Há evidências na literatura de que o treinamento aeróbico é benéfico para o tratamento da fadiga em pacientes com LES (20). Nosso estudo é condizente com isso, pois notamos melhora na fadiga em ambos os grupos. Vale ressaltar que o treinamento combinado com tDCS parece superior ao treinamento aeróbico isolado em termos de duração da melhora. Ao avaliar os escores FSS, MFIS e VAS, encontramos um efeito sustentado do tratamento notavelmente mantido após 30 e - 60 dias, o que não ocorreu no grupo *sham*. Notavelmente, a mudança percentual foi

significativa no grupo tDCS, com quase todos os tempos de avaliação mostrando valores acima de 25% nos escores de fadiga FSS, MFIS e VAS. Pinto *et al.* (44) avaliaram a terapia com tDCS isoladamente para o tratamento da fadiga em pacientes com síndrome de Sjögren. Em nosso estudo, combinamos as evidências bem conhecidas da eficácia do treinamento aeróbio no tratamento da fadiga com as evidências de que o grupo recebeu tDCS neste estudo.

Mesmo com a nossa intervenção, não houve impacto no nível de atividade física das pacientes nos quatro momentos de avaliação, possivelmente devido à curta duração da nossa intervenção (apenas cinco dias com 30 min de intervenção diária).

Ao avaliar as variáveis gerais da dor crônica, os pacientes estavam balanceados nesta variável no *baseline*, mas as intervenções não resultaram em melhora significativa. Uma meta-análise (67) avaliando o uso terapêutico da tDCS para redução da dor na fibromialgia indicou resultados heterogêneos, talvez porque o tamanho da nossa amostra não tenha sido grande o suficiente para predizer melhorias nesta variável.

Existem evidências de que a neuromodulação pode melhorar a qualidade do sono em pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos (68), nosso estudo sugere isso em pacientes com LES, embora a melhora na qualidade do sono não tenha sido sustentada durante o seguimento.

Optamos por realizar cinco sessões no protocolo em busca de segurança, pois aplicamos o protocolo em pacientes com LES. Reconhecemos também que talvez uma intervenção com 10 sessões pudesse ter apresentado efeitos mais pronunciados na fadiga do paciente, embora cinco sessões já tenham demonstrado eficácia e segurança (69,44).

A limitação do presente estudo é o tamanho da amostra. No entanto,

acreditamos que nossa amostra de uma doença rara foi bem selecionada, com um seguimento completo de 60 dias após a intervenção.

6. CONCLUSÕES

O treinamento aeróbio isolado e a abordagem combinada de treinamento aeróbio com neuromodulação utilizando tDCS têm se mostrado eficazes na redução da fadiga, muito provavelmente fadiga de nível central, em pacientes com LES. O tratamento combinado manteve uma melhora significativa e sustentada em comparação com o treinamento aeróbico isolado. Além disso, a técnica foi considerada segura, com apenas efeitos adversos leves e transitórios, e sem episódios de atividade da doença. Além disso, a adesão dos pacientes ao tratamento foi satisfatória, com todos os pacientes atendendo todas as etapas do protocolo. Dentre os dados avaliados apenas o grau de sensibilização central e os valores de anti-dsDNA se correlacionaram com os níveis de fadiga, nenhuma outra comorbidade ou dado clínico correlacionou-se com os níveis de fadiga.

7. REFERÊNCIAS

1. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020;(59):4-11.
2. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al*. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
3. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):81-96.
4. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-50.
5. Bortolini MFF, Pereira VP, Gomes Dos Santos TA, *et al*. Systemic lupus erythematosus in children and adults: A retrospective study in Brazilian patients. *Lupus*. 2021;30(7):1197-202.
6. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, *et al*. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:515-32.
7. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):363-75.
8. Grootsholten C, Ligtenberg G, Derksen RH, *et al*. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: development and validation of a lupus specific symptom checklist. *Qual Life Res*. 2003;12(6):635-44.
9. Arnaud L, Gavand PE, Voll R, *et al*. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):987-96.
10. Overman CL, Kool MB, Da Silva JA, *et al*. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):409-15.

11. Davies K, Dures E, Ng WF. Fatigue in inflammatory rheumatic diseases: current knowledge and areas for future research. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(11):651-64.
12. Azizoddin DR, Gandhi N, Weinberg S, *et al.* Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates. *Lupus.*2019;28(2):163-73.
13. Druce KL, Bhattacharya Y, Jones GT, *et al.* Most patients who reach disease remission following anti-TNF therapy continue to report fatigue: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(10):1786-90
14. Stebbings S, Treharne GJ. Fatigue in rheumatic disease: An overview. *Int J Clin Rheumatol.* 2010;5(4):487-02.
15. Zajac A, Chalimoniuk M, Maszczyk A, *et al.* Central and peripheral fatigue during resistance exercise - a critical review. *J Hum Kinet.* 2015;49:159-69.
16. Barbacki A, Petri M, Aviña-Zubieta A, *et al.* fatigue measurements in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1470-77.
17. Mertz P, Schlencker A, Schneider M, *at al.* Towards a practical management of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2020;7(1):1-5.
18. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Oct;47(2):204-215.
19. Frade S, O'Neill S, Greene D, *et al.* Exercise as adjunctive therapy for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):1-129.
20. Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, *et al.* Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology* 2003;42:1050-4.
21. Aranow C, Atish-Fregoso Y, Lesser M, *et al.* Transcutaneous auricular vagus

- nerve stimulation reduces pain and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, sham-controlled pilot trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):203-8.
22. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, *et al*. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31.
 23. Furie R, Petri M, Zamani O, *et al*. BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-30.
 24. Bangert E, Wakani L, Merchant M, *et al*. Impact of belimumab on patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus: review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10,1-7.
 25. Strand V, Berry P, Lin X, *et al*. Long-Term Impact of Belimumab on health-related quality of life and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: six years of treatment. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):829-38.
 26. Arnaud L, Mertz P, Amoura Z, *et al*. Patterns of fatigue and association with disease activity and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(6):2672-7.
 27. Angius L, Hopker J, Mauger AR. The ergogenic effects of transcranial direct current stimulation on exercise performance. *Front Physiol*. 2017;14(8):1-7.
 28. Bennabi D, Haffen E. Transcranial direct current stimulation (tDCS): A Promising treatment for major depressive disorder? *Brain Sciences*. 2018;8(5):2-10.
 29. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, *et al*. Fatigue in multiple sclerosis: neural correlates and the role of non-invasive brain stimulation. *Front Cell*

- Neurosci.2015;9(460):1-15.
30. Elsner B, Kugler J, Pohl M, *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):1-48.
 31. Costa B, Ferreira I, Trevizol A, *et al.* Emerging targets and uses of neuromodulation for pain. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(2):109-18.
 32. Lattari E, Oliveira BRR, Monteiro Júnior RS, *et al.* Acute effects of single dose transcranial direct current stimulation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(12):1-19.
 33. Cogiamanian F, Marceglia S, Ardolino G, *et al.* Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *Eur J Neurosci.* 2007;26(1):242-9.
 34. Kan B, Dundas JE, Nosaka K. Effect of transcranial direct current stimulation on elbow flexor maximal voluntary isometric strength and endurance. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(7):734-9.
 35. Chang WJ, Bennell KL, Hodges PW, *et al.* Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(6):1-16.
 36. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, *et al.* Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci.* 2016;10(68):1-12.
 37. Matias MGL, Germano Maciel D, França IM, *et al.* Transcranial direct current stimulation associated with functional exercise program for treating fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(2):245-4.
 38. Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Therapeutic effects of non-invasive brain

- stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage*. 2014;85(3):948-60.
39. Elsner B, Kugler J, Pohl M, *et al*. J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in patients with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:1-53.
 40. Kuo MF, Chen PS, Nitsche MA. The application of tDCS for the treatment of psychiatric diseases. *Int Rev Psychiatry*. 2017;2:146-67.
 41. De Doncker W, Ondobaka S, Kuppuswamy A. Effect of transcranial direct current stimulation on post-stroke fatigue. *J Neurol*. 2021;268(8):2831-42.
 42. Missé RG, Sousa LFA de, Santos L de M dos, *et al*. Safety of transcranial direct current electrical stimulation in dermatomyositis: a case report. *Open J Rheumatol Autoimmun Dis*. 2020;10(2):88-3.
 43. Adsuara SLF, Misse RG, Dos Santos LM, *et al*. POS0887 transcranial electrical stimulation is and efficient in patients with systemic autoimmune myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):699-700.
 44. Pinto ACPN, Piva SR, Vieira AGDS, *et al*. Transcranial direct current stimulation for fatigue in patients with Sjogren's syndrome: A randomized, double-blind pilot study. *Brain Stimul*. 2021;14(1):141-51.
 45. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
 46. Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V, *et al*. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1706-13.
 47. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, *et al*. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res*

- Methods. 2007;39(2):175-91.
48. Nadarajah M, Mazlan M, Abdul-Latif L, *et al.* Test-retest reliability, internal consistency and concurrent validity of Fatigue Severity Scale in measuring post-stroke fatigue. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(5):703-9.
 49. Ozyemisci-Taskiran O, Batur EB, Yuksel S, *et al.* Validity and reliability of fatigue severity scale in stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2019;26(2):122-27.
 50. Barbacki A, Petri M, Aviña-Zubieta A, *et al.* fatigue measurements in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1470-77.
 51. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, *et al.* Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis.* 1994;18(1):79-83.
 52. Milligan SE, Hom DL, Ballou SP, *et al.* An assessment of the Health Assessment Questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20(6):972-6.
 53. Dworkin RH, Turk DC, Trudeau JJ, *et al.* Validation of the Short-form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2) in acute low back pain. *J Pain.* 2015;16(4):357-66.
 54. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, *et al.* Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Física Saúde.* 2001;6(2):5-18.
 55. Reed MD, Van Nostran W. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(3):241-4.
 56. Zisapel N, Nir T. Determination of the minimal clinically significant difference on a patient visual analog sleep quality scale. *J Sleep Res.* 2003;12(4):291-8.
 57. Neblett R. (2018). The Central sensitization inventory: A user's manual. *J Applied Biobehav Res.* 23(2):e12123.
 58. Newcomer KL, Krug HE, Mahowald ML. Validity and reliability of the timed-stands

- test for patients with rheumatoid arthritis and other chronic diseases. *J Rheumatol.* 1993;20(1):21-7.
59. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
60. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
61. Innes E. Handgrip strength testing: A review of the literature. *Aust Occup Ther J.* 1999;46(3):120-40.
62. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "Up & Go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-8.
63. Woods AJ, Antal A, Bikson M, *et al.* A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1031-48.
64. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Obesity-related sleepiness and fatigue: the role of the stress system and cytokines. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:329-44.
65. Da Costa D, Dritsa M, Bernatsky S, *et al.* Dimensions of fatigue in systemic lupus erythematosus: relationship to disease status and behavioral and psychosocial factors. *J Rheumatol.* 2006;33:1282-8.
66. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 116(1):90-7.
67. Lloyd DM, Wittkopf PG, Arendsen LJ, *et al.* Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2020;21:1085-100.
68. Babiloni A, Bellemare A, Beetz G, *et al.* The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and

- neuropsychiatric conditions: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2021;55:1-19.
69. Ferrucci R, Vergari M, Cogiamanian F, *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2014;34:121-7.

8. ANEXOS

Anexo A. Questionário sociocultural (demográficos)

Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham controlado

Page 1

Demográficos

Registro no banco

RGHC

Data de inclusão (fase 1)

(Inserção no banco de dados)

Data de nascimento

Sexo

- Feminino
 Masculino

Cor

- Branco
 Preto
 Pardo
 Indígena
 Amarelo

Estado civil

- Casado
 Divorciado
 Solteiro
 Viúvo
 União estável

Escolaridade

- Sem instrução
 Ensino fundamental incompleto
 Ensino fundamental Completo
 Ensino médio incompleto
 Ensino médio completo
 Ensino superior incompleto
 Ensino superior completo

Anexo . Diagnóstico, comorbidades e medicamentos

Neuromodulação em Lúpus Eritematoso Sist
f

Diagnóstico Comorbidades E Medicamentos

SLEDAI 2K

- Atividade leve
 Remissão

Imunomoduladores/Imunossuppressores
(corticoides, imunossuppressores, medicações para LES)

- Não Sim

	Não	Sim
Hidroxicloroquina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prednisona	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Azatioprina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Micofenolato de Mofetila	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tacrolimus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ciclosporina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metotrexato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leflunomida	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Belimumabe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rituximabe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outros	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Dose-pred mg/dia

.....

Outras medicações para o tratamento do LES

Comorbidades e tratamento

Você apresenta comorbidades?
(Por exemplo: has, DM, dislipidemia, ansiedade, depressão, TOC)

Sim Não

Comorbidades

	Não	Sim
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fibromialgia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
HAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dislipidemia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
AVC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbidades neuropsiquiátricas (depressão, ansiedade, TOC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Medicação para Hipertensão arterial

	Não	Sim
Enalapril	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Captopril	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Losartana	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nifedipino	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amlodipina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clonidina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atenolol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Propranolol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metoprolol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Furosemida	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hidroclorotiazida	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
outro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Medicação para DM

	Não	Sim
Cloridrato de metformina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Glifage XR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Insulina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo C. Escala modificada de fadiga (MFIS)

Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham controlado

Page 1

Escala Modificada de Fadiga

Registro no banco

A Fadiga é uma sensação de cansaço físico e falta de energia que muitas pessoas sofrem de tempos em tempos. Por favor, leia cada item cuidadosamente, então circule um número que melhor indique qual a frequência destes eventos ocorreram durante as quatro últimas semanas (se você precisar de ajuda para marcar suas respostas, fale com o seu terapeuta). Por causa da minha fadiga nas quatro últimas semanas:

	0= Nunca	1= Raro	2= Poucas vezes	3= Muitas vezes	4= Sempre
Eu tenho estado menos atento	<input type="radio"/>				
(a) Eu tenho tido dificuldades de prestar atenção por longos períodos	<input type="radio"/>				
Eu tenho sido incapaz de pensar claramente	<input type="radio"/>				
Eu tenho sido desajeitado e descoordenado	<input type="radio"/>				
Eu tenho estado esquecido	<input type="radio"/>				
Eu tenho tido que me adequar nas minhas atividades físicas	<input type="radio"/>				
Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que requer esforço físico	<input type="radio"/>				
Eu tenho estado menos motivado para participar de atividades sociais	<input type="radio"/>				
Eu tenho estado limitado nas minhas habilidades para fazer coisas fora de casa	<input type="radio"/>				
Eu tenho dificuldades em manter esforço físico por longos períodos	<input type="radio"/>				
Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões	<input type="radio"/>				
Eu tenho estado menos motivado para fazer algo que requer pensar	<input type="radio"/>				
Meus músculos têm sentido fraqueza	<input type="radio"/>				

Eu tenho estado fisicamente desconfortável	<input type="radio"/>				
Eu tenho tido dificuldades em terminar tarefas que requerem esforço pensar	<input type="radio"/>				
Eu tenho tido dificuldades em organizar meus pensamentos quando estou fazendo coisas em casa ou no trabalho	<input type="radio"/>				
Eu tenho estado menos capaz de completar tarefas que requerem esforço físico	<input type="radio"/>				
Meu pensamento tem estado mais lento	<input type="radio"/>				
Eu tenho tido dificuldades em concentração	<input type="radio"/>				
Eu tenho limitação nas minhas atividades físicas	<input type="radio"/>				
Eu tenho precisado descansar com mais frequência ou pôr longos períodos	<input type="radio"/>				

Anexo D. Escala de gravidade de fadiga (FSS)

Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham controlado

Page 1

The Fatigue Severity Scale

Registro no banco _____

O escore 1 indica forte discordância com o item e o escore 7 indica forte concordância. As informações/intens se referem as duas últimas semanas.

	1	2	3	4	5	6	7
Minha motivação é menor quando estou fadigado(a)	<input type="radio"/>						
Exercícios me deixam fadigado(a)	<input type="radio"/>						
Eu estou facilmente fadigado(a)	<input type="radio"/>						
A fadiga interfere com o meu desempenho	<input type="radio"/>						
A fadiga causas problemas frequentes para mim	<input type="radio"/>						
Minha fadiga impede um desempenho físico constante	<input type="radio"/>						
A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades	<input type="radio"/>						
A fadiga é um dos 3 (três) sintomas mais incapacitantes que tenho	<input type="radio"/>						
A fadiga interfere com meu trabalho, minha família ou minha vida social	<input type="radio"/>						

Anexo E. Escalas visuais analógicas (EVA)

Escala Visual Analógica

Record ID _____

ESCALAS VISUAIS ANALÓGICAS



EVA fadiga

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

EVA dor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

EVA status de doença (paciente)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

EVA status de doença (médico)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

EVA sono

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Anexo F. Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham controlado

Page 1

HAQ

Registro no banco _____

HAQ - Health Assessment Questionnaire

	Sem QUALQUER dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz
Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lavar sua cabeça e seus cabelos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem usar os braços?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deitar-se e levantar-se da cama?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cortar um pedaço de carne?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abrir um saco de leite comum?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Caminhar em lugares planos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Subir cinco degraus?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lavar e secar seu corpo após o banho?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomar banho de chuveiro?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2.5 kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abrir potes de vidro de conservas que tenham sido previamente abertos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abrir e fechar torneiras?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fazer compras nas redondezas onde mora?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Entrar e sair de um ônibus | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar a água? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Anexo G. International Physical Activity Questionnaire - Short Form (IPAQ-SF)

Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham controlado

Page 1

International Physical Activity Questionnaire

Registro no banco _____

IPAQ - International Physical Activity Questionnaire

Para responder as questões lembre que:

***Atividades físicas VIGOROSAS (INTENSAS) 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 (SEM PAUSA)

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?

- 0 dia
- 1 dia
- 2 dias
- 3 dias
- 4 dias
- 5 dias
- 6 dias
- 7 dias

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

(Exemplo: 30min, 1h, 1h15...)

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 por exemplo, varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

- 0 dia
- 1 dia
- 2 dias
- 3 dias
- 4 dias
- 5 dias
- 6 dias
- 7 dias

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

(Exemplo: 30min, 1h, 1h15...)

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.

- 0 dia
- 1 dia
- 2 dias
- 3 dias
- 4 dias
- 5 dias
- 6 dias
- 7 dias

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?

(Exemplo: 30min, 1h, 1h15...)

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 sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo (horas) no total você gasta sentado durante um dia de semana?

(Exemplo: 30min, 1h, 1h15...)

4b. Quanto tempo (horas) no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

(Exemplo: 30min, 1h, 1h15...)

Anexo H. Questionário de dor McGill

Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham controlado

Page 1

Questionário de dor McGill

Registro no banco _____

Você tem dor?

Não
 Sim

Algumas palavras que eu vou ler descrevem a sua dor atual. Diga-me quais palavras melhor descrevem a sua dor. Não escolha aquelas que não se aplicam. Escolha somente uma (1) palavra de cada grupo. A mais adequada para a descrição de sua dor.

	1-vibração	2-tremor	3-pulsante	4-latejante	5-como batida	6-como pancada
1	<input type="radio"/>					
	1-pontada		2-choque		3-tiro	
2	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
	1-agulhada	2-perfurante	3-facada	4-punhalada	5-em lança	
3	<input type="radio"/>					
	1-fina		2-cortante		3-estrapalha	
4	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
	1-beliscão	2-aperto	3-mordida	4-cólica	5-esmagamento	
5	<input type="radio"/>					
	1-fisgada		2-puxão		3-em torção	
6	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
	1-calor	2-queimação	3-fervente	4-em brasa		
7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	1-formigamento	2-coceira	3-ardor	4-ferroada		
8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	mal localizada	dolorida	machucada	dóida	pesada	
9	<input type="radio"/>					
	1-sensível	2-esticada	3-esfolante	4-rachando		
10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	1-cansativa			2-exaustiva		
11	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>		
	1-enjoada			2-sufocante		
12	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>		
	1-amedrontadora	2-aporante	3-terrorizante			
13	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	1-castigante	2-atormenta	3-cruel	4-maldita	5-mortal	
14	<input type="radio"/>					
	1-miserável			2-enlouquecedora		
15	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>		
	1-chata	2-que incomoda	3-desgastante	4-forte	5-insuportável	

16	<input type="radio"/>				
	1-espalha	2-irradia	3-penetra	4-atraversa	
17	<input type="radio"/>				
	1-aperta	2-adormece	3-repuxa	4-espreme	5-rasga
18	<input type="radio"/>				
	1-fria	2-gelada	3-congelante		
19	<input type="radio"/>				
	1-aborrecida	2-dá náusea	3-agonizante	4-pavorosa	5-torturante
20	<input type="radio"/>				

Anexo I. Questionário de efeitos adversos

Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham controlado

Page 1

Efeitos adversos

Registro no banco

Você teve algum sintoma ou efeito adverso da terapia?

- Não
 Sim
-

Efeitos adversos

- Hiperemia reversível
 Coceira
 Lesão cutânea
 Crise convulsiva
 Dor de cabeça
 Outros
-

Em qual sessão começou os sintomas/efeitos adversos?

- 1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
-

Os efeitos adversos pararam/sumiram?

- Não
 Sim
-

Novos sintomas pós protocolo?

- Não
 Sim
-

Qual?

Anexo J. Questionário de sensibilização central

.original

Neuromodulação em Lúpus Eritematoso Sistêmico
Page 1

SC

Record ID

Questionário de sensibilização central					
	nunca	raramente	às vezes	frequentemente	sempre
1. Sinto-me cansado(a) ao acordar pela manhã	<input type="radio"/>				
2. Sinto que minha musculatura está enrijecida e dolorida	<input type="radio"/>				
3. Tenho crises de ansiedade	<input type="radio"/>				
4. Costumo apertar (ranger) os dentes	<input type="radio"/>				
5. Tenho diarreia e/ou prisão de ventre	<input type="radio"/>				
6. Preciso de ajuda para fazer as tarefas diárias	<input type="radio"/>				
7. Sou sensível à luminosidade excessiva	<input type="radio"/>				
8. Canso-me facilmente ao realizar atividades diárias que exigem algum esforço físico	<input type="radio"/>				
9. Sinto dor em todo o corpo	<input type="radio"/>				
10. Tenho dores de cabeça	<input type="radio"/>				
11. Sinto desconforto e/ou ardência ao urinar	<input type="radio"/>				
12. Durmo mal	<input type="radio"/>				
13. Tenho dificuldade para me concentrar	<input type="radio"/>				
14. Tenho problemas de pele como ressecamento, coceira e vermelhidão	<input type="radio"/>				
15. O estresse piora meus sintomas	<input type="radio"/>				
16. Me sinto triste ou deprimido(a)	<input type="radio"/>				
17. Tenho pouca energia	<input type="radio"/>				
18. Tenho tensão muscular no pescoço e nos ombros	<input type="radio"/>				
19. Tenho dor no queixo	<input type="radio"/>				

Anexo L. Termo de consentimento livre esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMU SP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS SOBRE A PESQUISA

Título da pesquisa:

Estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com doenças autoimunes sistêmicas

Pesquisador responsável:

Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

Departamento/Instituto:

Departamento de Clínica Médica - Serviço de Reumatologia / Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo

Convite à participação

Convidamos o(a) Sr(a) para participar desta pesquisa que será realizada na nossa Instituição.

Hoje em dia, diversas pesquisas mostram que, além do uso de medicamentos específicos, os exercícios físicos e a fisioterapia apresentam benefícios aos pacientes diferentes tipos de doenças reumáticas autoimunes sistêmicas, como por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, espondiloartrites, vasculites sistêmicas, miopatias autoimunes sistêmicas, esclerose sistêmica. Atuam diminuindo a inflamação dos músculos, articulações, melhoram a oxigenação e o fluxo de sangue em diferentes partes do corpo e, juntamente com as medicações, auxiliam na recuperação e no controle destas doenças. Entretanto, mesmo com todos esses cuidados, muitos pacientes persistem com quadro de cansaço generalizado, fadiga, moleza pelo corpo, dores não localizatórias e, portanto, prejudicando a qualidade de vida e suas atividades diárias e rotineiras.

A neuromodulação cerebral não-invasiva é composta por diversas técnicas, incluindo a estimulação elétrica transcraniana de corrente contínua (tDCS). Essa técnica consiste em colocar na superfície da cabeça dois eletrodos (parecidos com aqueles usados no peito para avaliar o ritmo do coração - eletrocardiograma). Estes eletrodos, por sua vez, ficam conectados através de fios a um equipamento específico. Através destes eletrodos são distribuídas correntes elétricas (imperceptíveis,) de baixíssima intensidade, em áreas específicas do cérebro. É uma técnica segura e amplamente utilizada em pacientes, por exemplo, com derrame cerebral (no qual não consegue movimentar parte do corpo), atletas (com o objetivo de ganhar força muscular), fibromialgia (para controlar as dores generalizadas pelo corpo), etc.

Justificativa e objetivos do estudo

Até o presente momento, não há estudos avaliando se a tDCS pode ser segura e benéfica para pacientes com doenças reumáticas autoimunes sistêmicas, o que nos motivou a realizar o presente

Nome resumido do projeto: Estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com doenças autoimunes sistêmicas	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 11/12/2020	
Nome do pesquisador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante legal Rubrica do Investigador Responsável

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa.

Independente do presente estudo, o(a) Sr(a) continuará sendo acompanhado normalmente no Serviço de Reumatologia do HCFMUSP. Caso os exames previamente realizados estejam alterados, o(a) Sr(a) será encaminhado para avaliação de especialista na área médica.

Durante o protocolo, não alteraremos as medicações e as condutas médicas tomadas durante as suas consultas ambulatoriais de rotina.

Supondo que o(a) Sr(a) apresente melhora importante da doença, a aplicação da tDCS não será estendida, pois não temos estudos que comprovem o benefício ou malefício do uso prolongada dessa técnica. Por outro lado, estaremos acompanhando regularmente o(a) Sr(a) no nosso Serviço.

Caso venha a ter piora da doença após a aplicação da tDCS, então comunicaremos imediatamente a equipe médica que está acompanhando o(a) Sr(a) no Ambulatório da Reumatologia.

O(a) Sr(a) terá garantias de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo ou privacidade.

O(a) Sr(a) terá garantia de receber uma via do termo de consentimento.

O(a) Sr(a) terá garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, o(a) Sr(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, CEP 05403-000, São Paulo, SP, telefones: 11-9970-5268, e-mail: samuel.shinjo@usp.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 11-2661-7585, 11-2661-1548, 11-2661-1549, e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "Estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com doenças autoimunes sistêmicas".

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador responsável (Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo) ou por pessoas por ele delegadas (Vanessa Posener de Andrade, Alexandre Moura dos Santos, Isabela Bruna Pires Borges, Marlise Sitima Mendes Simões Faria, Lorenza Rosa Silverio Scomparin, Rafael Giovanni Misse, Taysa Cristiane Moreira da Silva) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ___/___/___

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ___/___/___

Nome resumido do projeto: Estimulação transcraniana por corrente contínua em pacientes com doenças autoimunes sistêmicas	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 11/12/2020		
Nome do pesquisador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	_____ Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante legal	_____ Rubrica do Investigador Responsável