

ALEXANDRE MOURA DOS SANTOS

Eficiência e segurança de estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da fadiga de pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e *sham*-controlado

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

Programa: Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2025

ALEXANDRE MOURA DOS SANTOS

Eficiência e segurança de estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da fadiga de pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e *sham*-controlado

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

Programa: Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Alexandre Moura dos

Eficiência e segurança de estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da fadiga de pacientes com vasculites sistêmicas primárias : ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham-controlado / Alexandre Moura dos Santos; Samuel Katsuyuki Shinjo, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Arterite de Takayasu 2.Fadiga 3.Granulomatose com poliangiíte 4.Estimulação transcraniana por corrente contínua 5.Vasculite I.Shinjo, Samuel Katsuyuki, orient. II.Título

USP/FM/DBD-108/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

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

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

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

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

Nome: Santos, Alexandre Moura dos

Título: Eficiência e segurança de estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da fadiga de pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e *sham*-controlado

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À minha amada esposa, Ana Lúcia, minha companheira na caminhada, nos desafios, sonhos e escolhas. Você é meu porto seguro, minha maior conquista nesta vida. Sou imensamente grato por sua paciência, por seu apoio incondicional e por me ajudar a me tornar o homem que sou. Que você perceba a sua importância e grandeza nesta nossa conquista, pois nada disso seria possível sem você.

Ao meu filho, Luiz Henrique, que possa transferir os aprendizados da minha jornada para seus próprios desafios e sonhos. Que nunca se esqueça de que o mais importante na vida é fazer tudo com amor e jamais desistir diante dos obstáculos. Espero, de todo o coração, retribuir o tempo de convivência que, por vezes, nos foi roubado, e compensá-lo com presença e dedicação.

Aos meus pais, com eterna gratidão. À minha mãe, em memória, que desempenhou seu papel da melhor forma possível, com amor e coragem. Ao meu pai, que, mesmo à distância, sempre esteve presente com seu apoio e suas palavras de incentivo. Espero honrar sua missão e retribuir, como pai, tudo o que aprendi com você.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo,

Pela sua dedicação incansável à formação de seus alunos, o senhor tornou-se um exemplo a ser seguido, e seu ensino vai além do laboratório, sendo um verdadeiro ensinamento pelo exemplo, sem esperar retorno. Meu agradecimento transcende o acadêmico e se estende ao reconhecimento da amizade e paternidade que o senhor demonstrou ao longo de minha jornada. Não apenas ofereceu orientação acadêmica, mas também cuidados e consideração, contribuindo significativamente para minha formação como pessoa. Tudo o que fez, tanto pelos alunos quanto por mim, será reconhecido e eternamente honrado. Nada que se faz com dedicação permanece sem ser visto, e por mim será eternamente lembrado com gratidão.

À Profa. Dra. Eloisa Bonfá e Dra. Rosa Pereira (*in memoriam*) pelo acolhimento na Disciplina de Reumatologia (FMUSP) e no Ambulatório de Vasculites (HCFMUSP).

À Maria Aurora Gomes da Silva,

Agradeço profundamente por todos os momentos de convivência e pelo tempo dedicado à minha educação para a vida. Sou grato pelas conversas edificantes, nas quais me ensinou como um ser humano deve se portar com seus semelhantes e, principalmente, consigo mesmo. Seu papel foi e continua sendo fundamental na minha formação, ocupando um lugar de grande importância em minha vida.

Aos colegas do Laboratório de Miopatias Inflamatórias da Disciplina de Reumatologia (FMUSP), pelo imprescindível auxílio na execução deste projeto e durante os anos de pós-graduação, mas, acima de tudo, pela amizade e companheirismo que tornaram essa jornada ainda mais significativa. Agradeço especialmente ao Diego Sales de Oliveira, à Isabela Borges, ao Pablo Arturo Olivo Pallo, à Lorenza Silvério, à Marlise Farias e à Vanessa de Andrade.

Aos alunos de iniciação científica com os quais tive o privilégio de compartilhar meus conhecimentos – Nathália Gabriele, Ana Kim, Matheus, Marina e Rafaella – espero sinceramente ter deixado uma contribuição significativa para a formação de cada um.

Aos funcionários da Disciplina de Reumatologia, agradeço profundamente pelo tratamento acolhedor e por me incluir como parte do grupo de convívio. Opto por não citar nomes, para evitar qualquer engano de esquecimento, mas o reconhecimento é

sincero e imensurável.

Aos professores do Ambulatório de Lúpus, pelo acolhimento e pelo auxílio imprescindível no meu desenvolvimento profissional, especialmente à Dra. Luciana Seguro.

Aos Professores e colegas do Laboratório de Estudo do Movimento (HCFMUSP - SP), pelo apoio, disponibilidade e parceria.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de doutorado (Processo #2020/10691-4) e pelo financiamento da pesquisa.

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

“Fac si facis”

(Provérbio em latim, autor desconhecido)

“Se vai fazer, faça de verdade”

SUMÁRIO

Página

Lista de Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Quadros

RESUMO

ABSTRACT

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Vasculites sistêmicas primária	2
1.2. Arterite de Takayasu	3
1.3. Granulomatose com poliangíte	6
1.4. Fadiga crônica e doenças reumáticas	8
1.5. Tratamento não farmacológico da fadiga	11
1.6. Estimulação transcraniana por corrente contínua em doenças autoimunes sistêmicas	14
2. OBJETIVOS	15
2.1. Primário	16
2.2. Secundários	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS	17
3.1. Desenho de estudo	18
3.2. Pacientes	19
3.3. Tamanhos amostral da análise de prevalência	19
3.4. Tamanho amostral para o ensaio clínico randomizado	19
3.5. Critérios de inclusão	20
3.6. Critérios de exclusão	20
3.7. Entrevistas e prontuários	21
3.8. Voluntários sem doenças reumáticas	22
3.9. Critérios de exclusão do grupo controle	22
3.10. Composição corporal	22
3.11. Avaliação cardiopulmonar (ergoespirometria)	23

3.12. Avaliação da capacidade funcional e força.....	25
3.13. Exames laboratoriais	25
3.14. Randomização	25
3.15. Protocolo de neuromodulação tDCS.....	26
3.16. Sessão de treinamento aeróbio	27
3.17. Avaliação da adesão e segurança	28
3.18. Análise estatística	28
3.18.1. Distribuição e normalidade	28
3.18.2. Estatística univariada	28
3.18.3. Estatística inferencial.....	29
3.18.3. Estatística bivariada	29
3.18.4. Análise dos dados dos pacientes com granulomatose com poliangiíte	30
4. RESULTADOS	31
4.1. Amostras.....	32
4.2. Seleção de pacientes com arterite de Takayasu	33
4.3. Seleção de pacientes com granulomatose com poliangiíte	41
4.4. Grupo arterite de Takayasu pré- ensaio clínico randomizado.....	47
4.5. Grupo granulomatose com poliangiíte pré ensaio clínico randomizado ...	51
4.6. Resultados do ensaio clínico randomizado de paciente com arterite de Takayasu	55
4.7. Resultados do ensaio clínico randomizado de pacientes com granulomatose com poliangiíte.....	72
4.7.1. Paciente GPA- <i>sham</i>	72
4.7.2. Paciente GPA-tDCS	74
5. DISCUSSÃO	77
6. CONCLUSÕES	84
7. REFERÊNCIAS	86
8. ANEXOS	104
A - Questionário sociocultural (demográficos).....	105
B - Diagnóstico, comorbidades e medicamentos	106
C - Escala modificada de fadiga (MFIS)	109
D - Escala de gravidade de fadiga (FSS).....	111

E - Escalas visuais analógicas (EVA)	112
F - Health Assessment Questionnaire (HAQ)	113
G - <i>International Physical Activity Questionnaire - Short Form</i>	115
H - Questionário de dor McGill.....	117
I - Índice da qualidade do sono de Pittsburgh.....	119
J - Efeitos adversos	122
L - Indian Takayasu Clinical Activity Score	123
M - <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>	124
N - Parecer consubstanciado.....	125
O - Script para randomização	127

Lista de siglas

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANCA	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos
ANOVA	Teste de análise de variância
anti-MPO	Anti-mieloperoxidase
anti-PR3	Anticorpos anti-proteinase 3
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
CA	Capacidade aeróbia
CO ₂	Dióxido de carbono
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
EVAf	Escala visual analógica de fadiga
FSS	Escala de gravidade de fadiga
GPA	Granulomatose com poliangiíte
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HSD	Teste <i>post-hoc</i> de Tukey
IC	Intervalo de confiança
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
ITAS	<i>Indian Takayasu Clinical Activity Score</i>
LAV	Limiar anaeróbio ventilatório
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MET	Equivalente metabólico
MFIS	Escala modificada de impacto de fadiga
O ₂	Oxigênio
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C reativa
PCRes	Ponto de compensação respiratório
PETCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração
PETO ₂	Pressão parcial de oxigênio ao final da expiração
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

RER	Razão da troca respiratória
SF-36	<i>The 36-item Short-Form</i>
TAK	Arterite de Takayasu
tDCS	Estimulação transcraniana por corrente contínua
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
VCO ₂	Volume de dióxido de carbono
VE	Ventilação pulmonar
VE/VCO ₂	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/VO ₂	Equivalente ventilatório de oxigênio
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VHDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
VO ₂	Volume de oxigênio
VSP	Vasculites sistêmicas primárias

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1 - Dados demográficos, socioeconômicos e <i>status</i> da doença de pacientes com arterite de Takayasu e voluntários sem doença reumática.....	34
Tabela 2 - Tratamento medicamentoso dos pacientes com arterite de Takayasu	35
Tabela 3 - Comorbidades de pacientes com arterite de Takayasu e voluntários sem doenças reumáticas.....	35
Tabela 4 - Tamanho de efeito e intervalo de confiança da comparação da fadiga e atividade da vida diária de pacientes com arterite de Takayasu e voluntários saudáveis	37
Tabela 5 - Associação entre a presença de fadiga avaliada pela escala de gravidade de fadiga e possíveis fatores relacionados em pacientes com arterite de Takayasu	38
Tabela 6 - Associação entre a presença de fadiga avaliada pela escala modificada de impacto de fadiga e possíveis fatores relacionados em pacientes com arterite de Takayasu	39
Tabela 7 - Razão de chances de pacientes com arterite de Takayasu apresentar fadiga crônica quando comparados a voluntários sem doenças reumáticas	39
Tabela 8 - Dados demográficos, socioeconômicos e <i>status</i> da doença de pacientes com granulomatose com poliangiíte e voluntários sem doenças reumáticas	41
Tabela 9 - Tratamento medicamentoso dos pacientes com granulomatose com poliangiíte	42
Tabela 10 - Comorbidades de pacientes com granulomatose com poliangiíte e	

voluntários sem doenças reumáticas	42
Tabela 11 - Associação entre a presença de fadiga avaliada pela escala de gravidade de fadiga e possíveis fatores relacionados em pacientes com granulomatose com poliangiíte	44
Tabela 12 - Associação entre a presença de fadiga avaliada pela escala modificada de impacto de fadiga e possíveis fatores relacionados em pacientes com granulomatose com poliangiíte	45
Tabela 13 - Razão de chances de pacientes com granulomatose com poliangiíte apresentar fadiga crônica quando comparados aos voluntários sem doenças reumáticas	45
Tabela 14 - Dados demográficos, socioeconômicos e <i>status</i> da doença de pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção	47
Tabela 15 - Tratamento medicamentoso dos pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção	48
Tabela 16 - Comorbidades e valores de lipoproteínas de pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção	48
Tabela 17 - Atividade da vida diária, fadiga crônica, dor, qualidade do sono e escalas visuais analógicas de pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção	49
Tabela 18 - Dados cardiopulmonares, composição corporal, força e função de pacientes com arterite de Takayasu	50
Tabela 19 - Dados demográficos, socioeconômicos e <i>status</i> da doença de pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção	51
Tabela 20 - Tratamento medicamentoso dos pacientes com granulomatose com poliangiíte pré intervenção	52
Tabela 21 - Comorbidades e valores de lipoproteínas de pacientes com	

granulomatose com poliangiíte pré-intervenção	52
Tabela 22 - Atividade da vida diária, fadiga crônica, dor, qualidade do sono e escalas visuais analógicas de pacientes com granulomatose com poliangiíte pré-intervenção	53
Tabela 23 - Dados cardiopulmonares, composição corporal, força e função de pacientes com granulomatose com poliangiíte pré-intervenção.....	54
Tabela 24 - Dados demográficos, socioeconômicos e <i>status</i> da doença de pacientes com arterite de Takayasu nos grupos <i>sham</i> e tDCS.....	56
Tabela 25 - Tratamento medicamentoso dos pacientes com arterite de Takayasu nos grupos <i>sham</i> e tDCS	57
Tabela 26 - Perfil cardiometabólico de pacientes arterite de Takayasu nos grupos <i>sham</i> m e tDCS	58

Lista de Figuras

	Página
Figura 1 - Possíveis mecanismos da fadiga crônica em doenças reumáticas .	10
Figura 2 - Fluxograma do ensaio clínico randomizado	18
Figura 3 - Posicionamento de eletrodos de tDCS no protocolo de tratamento da fadiga em vasculites sistêmicas primárias.....	27
Figura 4 - Fluxograma do processo de seleção de pacientes	32
Figura 5 - Comparação da fadiga crônica e atividades da vida diária entre pacientes com arterite de Takayasu e voluntários sem doenças reumáticas.....	36
Figura 6 - Coeficiente de correlação de <i>Spearman</i> (ρ) entre ferramentas de avaliação de fadiga crônica de pacientes com arterite de Takayasu.....	40
Figura 7 - Comparação da fadiga crônica e atividades da vida diária entre pacientes com granulomatose com poliangiíte e voluntários sem doenças reumáticas	43
Figura 8 - Coeficiente de correlação de <i>Spearman</i> (ρ) entre ferramentas de avaliação de fadiga crônica de pacientes com granulomatose com poliangiíte	46
Figura 9 - Efeito do ECR na capacidade aeróbia dos pacientes com arterite de Takayasu nos grupos <i>sham</i> e tDCS.....	60
Figura 10 - Escala visual analógica de dor articular e difusa durante o ECR de pacientes com arterite de Takayasu.....	63
Figura 11 - Efeitos do ECR na dor e sono de pacientes com arterite de Takayasu nos grupos <i>sham</i> e tDCS	65

Figura 12 - Efeitos do ECR na fadiga crônica dos pacientes com arterite de Takayasu nos grupos <i>sham</i> e tDCS.....	69
---	-----------

Lista de Gráficos

Página

Gráfico 1 - Classificação de nível de atividade física dos grupos <i>sham</i> e tDCS, pré-, pós- cinco sessões e pós-ECR	62
Gráfico 2 - Classificação da qualidade do sono dos grupos <i>sham</i> e tDCS, pré-, pós- cinco sessões e pós-ECR	66
Gráfico 3 - Classificação da presença de fadiga a partir do FSS dos grupos <i>sham</i> e tDCS, pré-, pós- cinco sessões e pós-ECR.....	67
Gráfico 4 - Classificação da presença de fadiga a partir do MFIS dos grupos <i>sham</i> e tDCS, pré-, pós- cinco sessões e pós-ECR.....	70
Gráfico 5 - Escala visual analógica de fadiga crônica dos grupos <i>sham</i> e tDCS, pré-, pós- cinco sessões e pós-ECR	71
Gráfico 6 - Gráfico de radar da fadiga, atividades da vida diárias e qualidade do sono da paciente do GPA- <i>sham</i>	73
Gráfico 7 - Gráfico de radar da fadiga, atividades da vida diárias e qualidade do sono da paciente do GPA-tDCS	76

Lista de Quadros

	Página
Quadro 1 - Classificação das vasculites conforme o calibre do vaso acometido	3
Quadro 2 - Critérios classificatórios para arterite de Takayasu	4
Quadro 3 - Classificação da arterite de Takayasu conforme os achados angiográficos	4
Quadro 4 - Critérios classificatórios de granulomatose com poliangiíte	6

RESUMO

Santos AM. *Eficiência e segurança de estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da fadiga de pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham-controlado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

INTRODUÇÃO. Pacientes com vasculites sistêmicas primárias (VSP) apresentam alta prevalência de comorbidades e redução do nível de atividade física, afetando sua capacidade funcional e qualidade de vida. Além disso, estudos em doenças reumáticas demonstram que a fadiga crônica interfere significativamente na piora desses fatores, contribuindo para a diminuição da qualidade de vida. Contudo, a fadiga crônica é pouco investigada, o que evidencia uma lacuna no conhecimento de seu tratamento e a necessidade de novas abordagens terapêuticas, como o treinamento aeróbio e a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS). **OBJETIVOS.** Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da tDCS associada ao treinamento aeróbio no tratamento da fadiga crônica em pacientes com arterite de Takayasu (TAK) e granulomatose com poliangiíte (GPA). Secundariamente, investigar a segurança da intervenção, especialmente em relação à reativação da doença, à ocorrência de efeitos adversos e seus impactos no nível de atividade diária, status clínico, reagentes de fase aguda, atividade física, composição corporal, potência aeróbia (VO_2), qualidade do sono e dor. Paralelamente, será determinada a prevalência de fadiga crônica em pacientes com TAK, GPA e em voluntários sem doenças reumáticas (CTR), buscando comparar, correlacionar e associar os efeitos da fadiga aos desfechos clínicos supracitados. **MÉTODOS.** Este estudo é dividido em duas fases distintas: uma fase de pré-seleção, caracterizada por um estudo caso-controle, e uma segunda fase, principal, que consiste em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e sham-controlado (ECR), que dividimos ambas as amostras em dois grupos (tDCS e sham). Na fase de pré-seleção, os pacientes foram selecionados conforme critérios de elegibilidade e tamanho da amostra, sendo realizado o pareamento por sexo, idade e índice de massa corporal. A fadiga crônica foi avaliada pela Escala de Gravidade da Fadiga (FSS) e pela Escala de Impacto da Fadiga Modificada (MFIS), além das atividades da vida diária, com o questionário Health Assessment Questionnaire (HAQ), *status* da doença e comorbidades. Na fase principal, as mesmas ferramentas foram utilizadas para avaliar os efeitos do tDCS associado treinamento aeróbio sobre a fadiga crônica e outras variáveis. Os testes estatísticos apropriados foram aplicados para cada tipo de variável, considerando um valor de $P < 0,05$. **RESULTADOS.** Na fase de pré-seleção, 53 pacientes com TAK foram pareados a 100 CTR, e 45 com GPA a 91 CTR (proporção 2:1). Desses, 33 pacientes com TAK e 25 com GPA apresentaram fadiga crônica. Pacientes com TAK tiveram escores mais altos no MFIS [41,00 (27,00-55,00) vs. 30,5 (19,00-43,50), $P=0,001$] e no FSS [40,00 (26,00-52,00) vs. 29,00 (20,00-45,50), $P=0,018$], com pequena magnitude de efeito. Em GPA, não foram observadas diferenças significativas em relação aos CTR ($P>0,05$). Apenas pacientes com TAK apresentaram redução significativa nas atividades diárias ($P<0,05$). A fadiga não se associou a outras variáveis em TAK ou em GPA, mas pacientes com TAK tiveram 2,6 vezes mais chances de desenvolvê-la ($P<0,05$), adicionalmente, correlacionando-se a menor escore no HAQ, maior PCR e maior duração da doença.

No ECR, pacientes TAK-tDCS apresentaram aumento significativo no VO_2 pico e no ponto de compensação respiratória, ambos com grande tamanho de efeito ($P>0,05$; $\eta^2>0,900$). A fadiga, avaliada pelo MFIS, reduziu significativamente no grupo TAK-tDCS ($P=0,047$; $\eta^2=0,916$), com melhora progressiva no FSS já após cinco sessões e ao final do protocolo ($P<0,05$; $\eta^2>0,900$). Não houve diferenças na dor, qualidade do sono, HAQ e demais variáveis ($P>0,05$). Entre as pacientes com GPA, estas randomizadas em GPA-tDCS e GPA-*sham*, encontramos melhora variação percentual com relação fadiga crônica avaliadas por todas as métricas, destacando-se em tDCS que foi em torno de 54 e 64%, além disso, tivemos melhoras percentuais relevantes, na qualidade do sono e METs. **CONCLUSÕES.** Pacientes com TAK apresentam maior fadiga que CTR, afetando atividades diárias, nível de atividade física e qualidade de vida. Em GPA, os índices são semelhantes aos de CTR, mas pacientes com VSP (TAK e GPA) têm baixa atividade física, com fadiga correlacionando-se a PCR e duração da doença. O ECR aumentou VO_2 pico e PCRes em TAK, sem alterar a frequência cardíaca ou tempo até a exaustão, favorecendo a melhora da qualidade de vida e possivelmente reduzindo morbimortalidade. Em GPA, ambas as pacientes apresentaram melhora no VO_2 pico, tempo de exaustão e frequência cardíaca máxima. O ECR reduziu a fadiga em TAK e GPA, com efeito cumulativo em TAK após 10 sessões. Pacientes com GPA (*sham* e tDCS) melhoraram fadiga, sono e atividades diárias, com maior redução no grupo tDCS. A adesão foi total, com efeitos adversos leves e transitórios, sem recidivas. Estudos com amostras maiores, ressonância magnética funcional e variação de parâmetros do tDCS são necessários para confirmar os achados e compreender a dose-resposta e os mecanismos neurofisiológicos da terapia.

Descritores: Arterite de Takayasu; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Fadiga; Granulomatose com poliangiíte; Vasculite.

ABSTRACT

Santos AM. *Efficiency and safety of transcranial direct current stimulation in the treatment of fatigue in patients with primary systemic vasculitis: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial [thesis]*. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2025.

INTRODUCTION. Patients with primary systemic vasculitis (PSV) present a high prevalence of comorbidities and reduced physical activity levels, compromising their functional capacity and quality of life. Additionally, studies in rheumatic diseases have shown that chronic fatigue significantly worsens these factors, contributing to a decrease in quality of life. However, chronic fatigue remains underexplored, highlighting a gap in knowledge regarding its treatment and the need for new therapeutic approaches, such as aerobic training and transcranial direct current stimulation (tDCS). **OBJECTIVES.** This study aims to assess the effects of tDCS combined with aerobic training in the treatment of chronic fatigue in patients with Takayasu arteritis (TAK) and granulomatosis with polyangiitis (GPA). Secondary objectives include investigating the safety of the intervention, particularly regarding disease reactivation, adverse effects, and their impact on daily activity levels, clinical status, acute-phase reactants, physical activity, body composition, aerobic power (VO_2), sleep quality, and pain. In parallel, we will determine the prevalence of chronic fatigue in patients with TAK, GPA, and healthy controls (CTR), aiming to compare, correlate, and associate the effects of fatigue with the aforementioned clinical outcomes. **METHODS.** This study is divided into two distinct phases: a pre-selection phase, characterized by a case-control study, and a main phase consisting of a randomized, double-blind, *sham*-controlled clinical trial (RCT), where both samples are divided into two groups (tDCS and *sham*). In the pre-selection phase, patients were selected according to eligibility criteria and sample size, with matching based on sex, age, and body mass index. Chronic fatigue was assessed using the Fatigue Severity Scale (FSS) and the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), along with activities of daily living measured by the Health Assessment Questionnaire (HAQ), disease status, and comorbidities. In the main phase, the same tools were used to assess the effects of tDCS and aerobic training on chronic fatigue and other variables. Appropriate statistical tests were applied for each type of variable, with a significance level set at $P < 0.05$. **RESULTS.** In the pre-selection phase, 53 patients with TAK were matched to 100 CTR, and 45 with GPA were matched to 91 CTR (2:1 ratio). Of these, 33 patients with TAK and 25 with GPA exhibited chronic fatigue. Patients with TAK had higher scores on the MFIS [41.00 (27.00-55.00) vs. 30.50 (19.00-43.50), $P = 0.001$] and FSS [40.00 (26.00-52.00) vs. 29.00 (20.00-45.50), $P = 0.018$], with a small effect size. In GPA, no significant differences were found compared to CTR ($P > 0.05$). Only patients with TAK showed a significant reduction in daily activities ($P < 0.05$). Fatigue was not associated with other variables in either TAK or GPA, but patients with TAK were 2.6 times more likely to develop it ($P < 0.05$), with additional correlations to lower HAQ scores, higher C-reactive protein (CRP), and longer disease duration. **Results.** In the RCT, patients in the TAK-tDCS group showed significant increases in peak VO_2 and the

respiratory compensation point (PCRes), both with a large effect size ($P > 0.05$; $\eta^2 > 0.900$). Fatigue, as measured by the MFIS, significantly decreased in the TAK-tDCS group ($P = 0.047$; $\eta^2 = 0.916$), with progressive improvement on the FSS after five sessions and at the end of the protocol ($P < 0.05$; $\eta^2 > 0.900$). No differences were found in pain, sleep quality, HAQ, or other variables ($P > 0.05$). Among patients with GPA, randomized into GPA-tDCS and GPA-*sham* groups, improvements in chronic fatigue were observed across all metrics, with notable improvements of 54% to 64% in the tDCS group. Furthermore, significant improvements were seen in sleep quality and METs.

CONCLUSIONS. Patients with TAK exhibit greater fatigue than CTR, affecting daily activities, physical activity levels, and quality of life. In GPA, fatigue indices are similar to CTR, but patients with PSV (TAK and GPA) have low physical activity, with fatigue correlating to CRP levels and disease duration. The RCT increased peak VO_2 and PCRes in TAK without altering heart rate or time to exhaustion, favouring improvements in quality of life and potentially reducing morbidity and mortality. In GPA, both patients showed improvements in peak VO_2 , time to exhaustion, and maximum heart rate. The RCT reduced fatigue in TAK and GPA, with a cumulative effect in TAK after 10 sessions. Patients with GPA (*sham* and tDCS) showed improvements in fatigue, sleep, and daily activities, with greater reductions in the tDCS group. Adherence was complete, with mild and transient adverse effects and no disease relapses. Larger studies, functional magnetic resonance imaging, and variations in parameters of tDCS are needed to confirm these findings and understand the dose-response and neurophysiological mechanisms of the therapy.

Descriptors: Takayasu Arteritis; Fatigue; Transcranial Direct Current Stimulation; Granulomatosis with polyangiitis; Vasculitis.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Vasculites sistêmicas primária

As vasculites são um grupo de doenças raras e heterogêneas que apresentam como característica principal a inflamação dos vasos sanguíneos¹. A população acometida é variada, tendo cada doença uma faixa etária específica. Por exemplo, na arterite de células gigantes, a população afetada é principalmente idosa, enquanto que na doença de Kawasaki, principalmente crianças²⁻⁴.

As vasculites podem ser subdivididas em:

- a) Primárias ou idiopáticas: quando a causa é desconhecida²;
- b) Secundárias: quando a vasculite surge na presença de doenças infecciosas, neoplásicas, ou uso de medicamentos, etc.⁵;
- c) Pseudovasculites: situações clínicas que podem simular quadros de vasculites, por exemplo, síndrome de hiperviscosidade, êmbolo de colesterol, aterosclerose, etc.⁶.

As vasculites podem também ser classificadas de acordo com a manifestação clínica em limitada ou sistêmica. No primeiro caso, a doença afeta um único órgão, enquanto que no segundo, há envolvimento simultâneo de diversos órgãos ou sistemas, por exemplo, rins, pulmões e até mesmo o cérebro.

As vasculites sistêmicas primárias (VSP) estão associadas a um aumento da prevalência de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco modificáveis, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, e diabetes mellitus, redução do nível de atividade física, sedentarismo e consequentemente redução da capacidade/potência aeróbia. Estes aspectos são comuns nesta população e em pacientes reumáticos de modo geral, desempenhando papel crucial na redução da qualidade de vida e na capacidade de realização de atividades da vida diária⁷⁻¹⁰.

As VSP são classificadas conforme o calibre dos vasos predominantemente acometidos (**Quadro 1**)¹¹.

Quadro 1. Classificação das vasculites conforme o calibre do vaso acometido

Tamanho do vaso	Doenças
Grande	• Arterite de células gigantes • Arterite de Takayasu
Médio	• Poliarterite nodosa • Doença de Kawasaki
Pequeno	• Poliangiíte microscópica • Granulomatose com poliangiíte (granulomatose de Wegener) • Granulomatose eosinofílica com poliangiíte (síndrome de Churg-Strauss) • Vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein) • Doença por antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture) • Vasculite crioglobulinêmica • Síndrome de vasculite urticariforme hipocomplementêmica (síndrome de McDuffie)

Conforme a nomenclatura revisada da conferência de Chapel Hill^{11,12}.

Já as VSP de pequeno calibre podem também ser subdivididas em função da presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)¹³. Fazem parte deste grupo a granulomatose com poliangiíte (GPA), a poliangiíte microscópica e a granulomatose eosinofílica com poliangiíte¹⁴.

A seguir, descreveremos especificamente a arterite de Takayasu (TAK) e a GPA que serão tema do presente projeto.

1.2. Arterite de Takayasu

A TAK é uma VSP que acomete primariamente vasos de grande calibre, tais como, a aorta e seus ramos principais¹⁵. Ocorre principalmente em indivíduos com a idade inferior aos 40 anos, e com maior prevalência no sexo feminino (8:1)¹⁶.

A classificação da TAK era baseada nos critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* (ACR)¹⁷. Entretanto, em 2022, foram estabelecidos novos critérios, segundo ACR / *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR)¹⁸ (**Quadro 2**).

Quadro 2. Critérios classificatórios para arterite de Takayasu

	Critérios	Pontos
Requisitos absolutos	• Idade ≤ 60 anos no momento do diagnóstico • Evidência de vasculites em exame de imagem	
Critérios clínicos adicionais	• Sexo feminino	+1
	• Angina ou dor cardíaca isquêmica	+2
	• Claudicação de braço ou perna	+2
	• Sopro vascular	+2
	• Pulso reduzido na extremidade superior	+2
	• Anormalidade da artéria carótida	+2
	• Diferença da pressão arterial sistólica nos braços ≥ 20 mmHg	+1
Critérios de imagem adicionais	Nº de territórios arteriais afetados (selecione um)	
	– Um território arterial	+1
	– Dois territórios arteriais	+2
	– Três ou mais territórios arteriais	+3
	• Acometimento simétrico de artérias pareadas	+1
	• Envolvimento da aorta abdominal com envolvimento renal e mesentérico	+3

Pontuação ≥ 5 pontos é necessária para a classificação da arterite de Takayasu¹⁸.

A TAK pode ser classificada também de acordo com a localização das lesões vasculares (por ex., estenoses, ectasias e/ou oclusões vasculares), que pode dar indícios dos comprometimentos e sequelas apresentados pelo paciente, sendo classificada conforme os critérios de Hata *et al.*¹⁹ (**Quadro 3**).

Quadro 3. Classificação da arterite de Takayasu conforme os achados angiográficos

Tipos	Descrição
I	Envolvimento primário dos ramos do arco aórtico
IIa	Aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos
IIb	Aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos e aorta torácica descendente
III	Aorta descendente, aorta abdominal e artéria renal
IV	Apenas a aorta abdominal e/ou artéria renal
V	Combinação de IIb e IV

Adaptado de Hata *et al.*¹⁹

A TAK apresenta-se, didaticamente, em três fases distintas. Na fase inicial, os pacientes podem cursar com sintomas constitucionais e fadiga. Na segunda fase, é caracterizada por inflamações e lesões vasculares (por ex., na aorta e seus ramos). Na última fase (tardia) é caracterizada por isquemia e claudicação vascular, que são sintomas comuns em pacientes com TAK^{15,16}.

Os pacientes com TAK, assim como em outras VSP, apresentam acometimento vascular e maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica. Cerca de 60% a 70% apresentam alterações lipídicas fora dos níveis normais, o que, associado à inflamação crônica e complicações vasculares, reduz de uma forma significativa a qualidade de vida e demanda abordagens terapêuticas abrangentes²⁰⁻²².

Yilmaz *et al.*²³ demonstraram que os pacientes com TAK apresentam redução da qualidade de vida, avaliada a partir do questionário *The 36-item Short-Form* (SF-36), em todos os seus oito domínios, e da capacidade de realização das atividades da vida diária, avaliada no *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Além disso, 54% dos pacientes apresentam ansiedade que também compromete a qualidade de vida.

Oliveira *et al.*⁸ demonstraram que os pacientes com TAK apresentam maiores valores no HAQ, ou seja, pior capacidade de realização de atividade da vida diária; piores valores no SF-36 em três dos oito domínios (capacidade funcional, aspecto físico e saúde geral); redução da força no teste de pressão palmar e nos testes de levantar e caminhar e sentar e levantar e redução da capacidade aeróbia/potência aeróbia.

Corroborando com esses achados, Santos *et al.*⁷ demonstraram que pacientes com TAK apresentam redução significativa na capacidade funcional, do nível de atividade física, comprometimento da aptidão cardiorrespiratória, incluindo capacidade e potência aeróbias, além de diminuição da força muscular. Esses dados reforçam o impacto sistêmico da doença na qualidade de vida, evidenciando a necessidade de intervenções terapêuticas integradas e multidimensionais.

Por fim, até então, poucos estudos avaliaram a fadiga crônica e seus efeitos especificamente na TAK^{23,24}. Estes estudos têm mostrado que a fadiga é uma das principais queixas, corroborando também com a piora da qualidade de vida na TAK.

1.3. Granulomatose com poliangiíte

GPA é uma VSP ANCA-associada, que pode se apresentar de forma limitada ou generalizada, caracterizando-se pela presença lesões vasculares com característica granulomatosa e necrosante, acometendo as vias aéreas (superiores e inferiores), assim como os rins²⁵⁻²⁷. A doença acomete homens e mulheres em proporção semelhante, com predominância entre a 4ª e 5ª década de vida^{26,28}.

A classificação da GPA é baseada nos achados clínicos, radiológicos e na presença de ANCA, segundo os critérios classificatórios propostos pela EULAR/ACR 2022²⁹ (**Quadro 4**).

Quadro 4. Critério classificatórios de granulomatose com poliangiíte

		Pontos
Critérios clínicos	Secreção nasal sanguinolenta, úlceras, crostas, congestão, bloqueio ou defeito/perfuração do septo nasal	+3
	Envolvimento cartilaginoso (inflamação da cartilagem da orelha ou nariz, voz rouca ou estridor, envolvimento endobrônquico ou deformidade em “nariz em sela”)	+2
	Perda auditiva condutiva ou neurosensorial	+1
Critérios laboratoriais, de imagem e biópsia	cANCA ou anti-PR3 ANCA positivo	+5
	Nódulos pulmonares, massa ou cavitação na imagem do tórax	+2
	Granuloma, inflamação granulomatosa extravascular ou células gigantes na biópsia	+2
	Inflamação, consolidação ou efusão dos seios nasais/paranasais ou mastoidite em exames de imagem	+1
	Glomerulonefrite pauci-imune na biópsia	+1
	pANCA ou anti-MPO ANCA positivo	+1
	Contagem sérica de eosinófilos $\geq 1 \times 10^9/L$	-4

Pontuação ≥ 5 pontos é necessária para a classificação da granulomatose com poliangiíte ²⁹.

Os pacientes com GPA podem cursar com a tríade clássica de sinusite de repetição, nódulos pulmonares e glomerulonefrite. Geralmente são acompanhados de uma vasculite de pequenos vasos, que pode envolver qualquer órgão ou tecido. Os pacientes podem também apresentar otite média de repetição e lesões orais com características necrosantes²⁶.

Lesões e comprometimentos oculares podem se apresentar em torno de 50% dos pacientes com GPA, ou seja, conjuntivites, episclerite, esclerite, neurite óptica, uveíte, oclusão da artéria central da retina, causando em muitos casos diminuição ou perda visual^{30,31}.

A manifestação pulmonar é caracterizada pela presença de nódulos, cavidades ou infiltrados intersticiais, que podem se apresentar com sintomas como tosse, dispneia, escarros hemoptóicos ou até mesmo hemoptise significativa. A hemorragia alveolar representa uma complicação severa da doença, podendo surgir como primeira manifestação ou durante a progressão do quadro²⁸.

O envolvimento renal se caracteriza pela hematúria microscópica e insuficiência renal rapidamente progressiva^{32,33}. Aasarød *et al.*³², durante o estudo com pacientes com GPA e comprometimento renal, observaram que 20% dos pacientes progrediram para hemodiálise apenas dois meses após o início do estudo.

A exemplo da TAK, os pacientes com GPA apresentam maior prevalência de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, tais como, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, além da progressão mais acelerada do processo de aterosclerose³⁴⁻³⁶.

Além disto, pacientes com VSP associadas a ANCA, incluindo GPA, apresentam menor resistência muscular, maior fadiga, maior percepção subjetiva ao esforço, maior ansiedade, mais depressão e distúrbios de sono, assim como redução da qualidade de vida e capacidade funcional em todos os domínios do SF-36³⁷⁻⁴⁰.

A redução da qualidade de vida e o longo período de tratamento podem também levar ao desemprego ou afastamento do trabalho. De fato, Reinhold-Keller *et al.*⁴¹ compararam a qualidade de vida de pacientes com GPA empregados e desempregados, e observaram que o desemprego pode agravar ainda mais a qualidade de vida, possivelmente criando um ciclo vicioso entre redução da qualidade de vida relativa a doença e o desemprego.

Outro fator que corrobora com o comprometimento da qualidade de vida é a

fadiga. Herlyn *et al.*⁴² demonstraram em uma amostra de 264 pacientes (sendo 63% de GPA) onde 75% dos pacientes relataram a presença de fadiga. Adicionalmente, diversos estudos têm destacado o aumento da fadiga como um dos principais sintomas relatados por pacientes com GPA⁴³. A fadiga nestes pacientes pode ser de causas multifatoriais e possivelmente proporcionar mal adaptações no sistema nervoso central; portanto, influenciando a qualidade de vida e capacidade funcional, necessitando de uma avaliação abrangente que leve em conta a fadiga em pacientes com GPA⁴⁴.

1.4. Fadiga crônica e doenças reumáticas

Fadiga é conceituada como a dificuldade em iniciar ou sustentar atividades voluntárias, caracterizando-se por um estado persistente de cansaço físico e/ou mental. Manifesta-se pela redução da energia e motivação necessárias para a realização de atividades da vida diária ou tarefas. Esse fenômeno pode ser atribuído a componentes centrais (relacionados ao sistema nervoso central, como a redução na ativação cortical) e periféricos (associados à função muscular e metabólica), cuja proporção de contribuição pode variar dependendo do indivíduo e da condição clínica subjacente^{45–47}.

A fadiga periférica pode ser definida como a impossibilidade de geração/manutenção de força/contração muscular, levando a redução da força ou desempenho, podendo levar a extenuação total. No entanto, este processo é multifatorial, em se pode destacar a resposta assíncrona das unidades motoras, piora no recrutamento das fibras musculares, aumento da acidose periférica, redução da excitabilidade do sarcolema e depleção de substratos energéticos^{45,48,49}.

Possíveis mecanismos centrais são também responsáveis pela ocorrência da fadiga, entre eles: a depleção da colina, consequentemente reduzindo a expressão de acetilcolina; desequilíbrio na expressão de outros hormônios; acúmulos de metabólicos e hipertermia; redução da excitabilidade cortical; entre outros mecanismos^{48,50–52}.

Segundo Noakes *et al.*⁵³, os mecanismos periféricos e centrais da fadiga atuam de forma integrada e interdependente, por meio de um sistema de retroalimentação, com o objetivo principal de preservar a homeostase corporal, especialmente durante atividades que possam levar à falência parcial ou total dos sistemas fisiológicos. Esse

processo é descrito pelo “modelo do governador central”, que propõe que a fadiga é um mecanismo adaptativo regulado pelo sistema nervoso central para evitar danos irreversíveis ao organismo.

Esse modelo oferece uma possível explicação para a fadiga crônica associada a comorbidades, sugerindo duas hipóteses principais:

- a) A fadiga como um reflexo da ruptura da homeostase e de disfunções fisiológicas, desencadeadas pela progressão de uma enfermidade;
- b) A fadiga como um mecanismo preventivo, surgindo no início da atividade da doença, para limitar possíveis danos e preservar a integridade dos sistemas.

Essa perspectiva reforça o papel adaptativo da fadiga em condições crônicas, apontando para sua importância como um marcador clínico e potencial alvo terapêutico.

Podemos dividir a fadiga, a qual apresenta componentes periféricos e centrais, em dois grupos distintos:

- a) Fadiga aguda, que é mais relacionada à atividade física ou esforço produzido pela contração muscular de forma repetida;
- b) Fadiga crônica, que é persistente por mais de seis meses. É comum em diversas comorbidades como, por exemplo, câncer, diversas doenças autoimunes sistêmicas (por ex., artrite reumatoide), incluindo as próprias VSP^{51,54-56}.

Podemos destacar que a fadiga crônica está presente em 20% dos indivíduos saudáveis. É mais comum em sexo feminino, sedentários, de menor poder econômico e com maior idade^{57,58}.

Existem diversos questionários para avaliar a presença e a intensidade da fadiga. No geral, são de fácil aplicação e/ou autoaplicáveis, onde o paciente relata através de questões subjetivas suas respostas com relação às situações que possam apresentar fadiga ou vinculadas a atividades da vida diária⁵⁹⁻⁶².

Por exemplo, a escala de gravidade de fadiga (FSS) classifica a presença de fadiga em indivíduos que apresentem 36 pontos dos 63 possíveis do seu questionário. Além disso, quanto maior a pontuação mais grave a fadiga⁶².

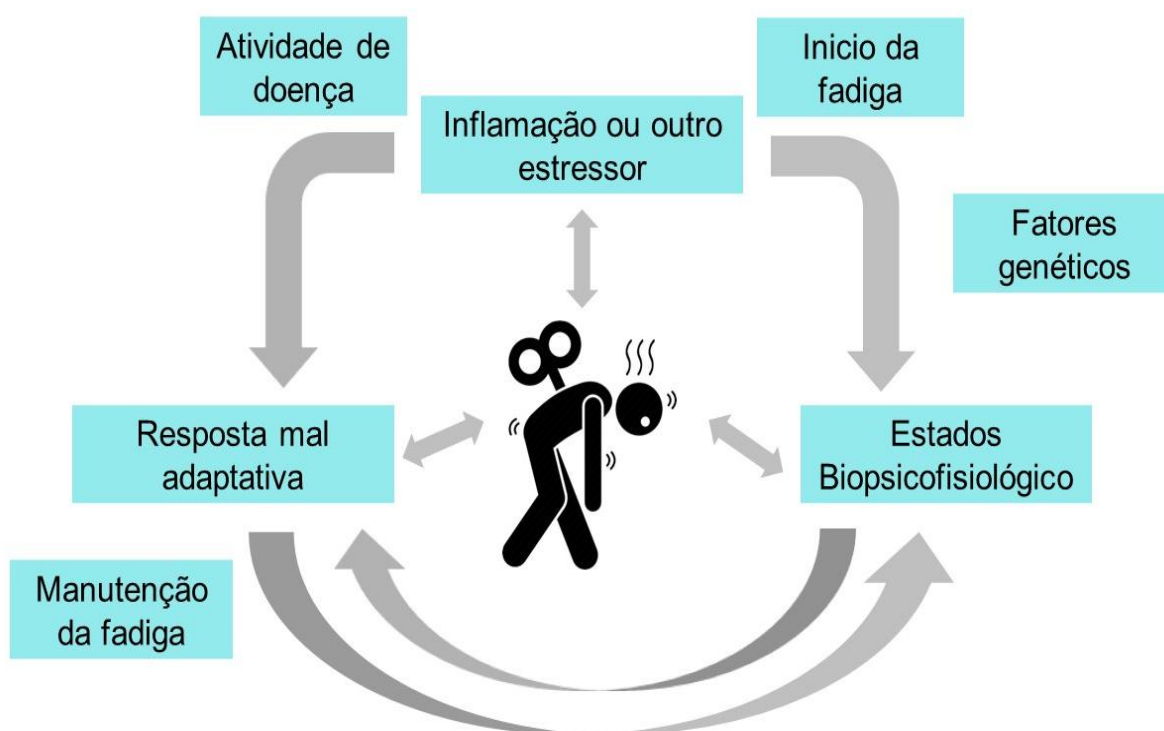
Nas doenças autoimunes sistêmicas, além do quadro clínico específicos de cada entidade, há sintomas que apresentam relação com a cronicidade das doenças

e respostas adaptativas negativas (por ex., plasticidades mal adaptativas) do sistema nervoso central, criando novos padrões, entre estes padrões, podemos citar a dor crônica, distúrbios do sono e fadiga, os quais estão inter-relacionados^{63,64}.

A fadiga e seus mecanismos são pouco explicados nas doenças reumáticas, no entanto, é possível atribuir algumas hipóteses, segundo Davies *et al.*⁶⁵:

- Mecanismo de hipersensibilização central, através da plasticidade mal adaptativa, devido à exposição crônica a doença e seu tratamento;
- Processo inflamatório agudo e crônico, principalmente pelo aumento de expressão de citocinas, como por ex., a interleucina (IL)-6;
- Além de fatores como estresse e depressão, comuns na população de pacientes reumáticos.

Figura 1. Possíveis mecanismos da fadiga crônica em doenças reumáticas



Adaptado de Davies *et al.*⁶⁵

Ambos os mecanismos apresentam relação com o sistema nervoso central, mesmo sem desprezar as contribuições metabólicas acerca da fadiga. Coincidentemente a fadiga é vista nas diversas doenças autoimunes sistêmicas, levando-nos a pressupor mecanismos ou gatilhos semelhantes em doenças como a lúpus eritematoso sistêmico⁶⁶, artrite reumatoide⁵⁵, fibromialgia⁶⁷ e nas VSP^{37,56}.

Os pacientes com doenças autoimunes sistêmicas apresentam em geral uma redução do nível e da intensidade da atividade física e, conseqüentemente, apresentando redução da capacidade aeróbia, da força e função muscular^{7,9}.

Ainda com relação à fadiga, Katz⁵⁵ demonstrou em pacientes com artrite reumatoide que há um círculo vicioso entre diversos sintomas, como dor, distúrbios do sono, fraqueza, inatividade física, processo inflamatório e depressão.

Em uma amostra de 350 pacientes com espondilite anquilosante, Jones *et al.*⁶⁸ demonstraram que 65% dos pacientes acreditavam que a fadiga era o principal sintoma que os acometia. Além disso, era ainda mais relevante naqueles com maior atividade de doença.

Nas VSP, a fadiga vem sendo apontada como um dos principais sintomas, tendo sua prevalência descrita em torno de 75% dos pacientes^{42,43,56,69}. Ilhan *et al.*⁷⁰ demonstraram, por exemplo, que a fadiga estava presente em 64% dos pacientes com a doença de Behçet.

A fadiga afeta grande parte dos pacientes com VSP, podendo implicar em redução da qualidade de vida e na capacidade de realização de atividades da vida diária podendo em última instância levar a maiores níveis de inatividade física comprometendo a saúde dessa população^{71,72}.

1.5. Tratamento não farmacológico da fadiga

Entre as diversas modalidades de tratamento não farmacológico para a fadiga, têm sido descrito os exercícios físicos^{73,74}, assim como a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS)^{75,76}.

O treinamento aeróbio consiste no planejamento de exercícios aeróbios, ou seja, exercícios de ação muscular cíclica, preferencialmente utilizando grandes grupos musculares, como, por ex., corrida, ciclismo e patinação. Estes exercícios provocam um estresse fisiológico, levando a adaptações como aumento da biogênese mitocondrial, maior densidade capilar, aumento da capacidade de captação, transporte e utilização de oxigênio pelo nosso organismo entre outros efeitos⁷⁷.

De fato, Abd El-Kader *et al.*⁷⁸ observaram que indivíduos obesos com diabetes mellitus tipo 2, submetidos a 12 semanas de treinamento aeróbio, apresentaram uma redução na fadiga, assim como da expressão de citocinas pró-inflamatórias (por ex.,

IL-6, IL-8 e TNF α). Puetz *et al.*⁷⁹ demonstraram que jovens adultos, sem diagnósticos de comorbidades, mas relatando fadiga persistente, quando submetidos a um treinamento aeróbio de seis semanas, apresentaram uma redução da fadiga.

Da mesma forma, Yang *et al.*⁸⁰ demonstraram que o treinamento aeróbio de baixa a moderada intensidade foi efetivo na redução da fadiga em pacientes com câncer de mama.

Na artrite reumatoide, condição caracterizada pela alta prevalência de fadiga, o treinamento aeróbio tem demonstrado resultados consistentes na redução deste sintoma. A meta-análise de Kelley *et al.*⁸¹ evidenciou a eficácia do treinamento aeróbio supervisionado, avaliando diversas ferramentas para mensurar essa redução, como o subescala de vitalidade do SF-36 e a escala visual analógica, entre outras. Entretanto, como sintetizado na meta-análise de Rongen-van Dartel *et al.*⁸² realizada também na artrite reumatoide, mesmo com reduções significativas estatisticamente, apresentam pequenos tamanhos de efeitos, podendo este pequeno efeito ser atribuído ao viés de seleção de pacientes, onde os mesmos apresentam fadiga em níveis reduzidos e/ou diferentes protocolos, dificultando análises mais abrangentes. Adicionalmente, o nível de atividade física parece se correlacionar inversamente com a intensidade da fadiga na mesma população⁸³.

Bircan *et al.*⁸⁴ demonstraram que tanto o treinamento aeróbio como o de força foram efetivos, e obtiveram respostas semelhantes na redução da fadiga após oito semanas de treinamento em pacientes com fibromialgia. Além disso, os pacientes apresentaram melhora da dor, do sono, e da capacidade de caminhada. Corroborando com estes resultados, Häuser *et al.*⁸⁵ em uma meta-análise em pacientes com fibromialgia, demonstraram que o treinamento aeróbio reduziu a depressão, dor, e proporcionou melhora da qualidade de vida, ampliando a capacidade funcional.

Existem poucos estudos que avaliam os efeitos do treinamento aeróbio na TAK e na GPA^{8,86}. Especificamente em TAK, Oliveira *et al.*⁸ realizaram um estudo pioneiro que demonstrou que pacientes com TAK apresentam redução da capacidade aeróbia, da qualidade de vida e da capacidade funcional. Entretanto, este estudo apresentou amostra reduzida e não utilizou ferramentas específicas para avaliar a fadiga, dor, distúrbio do sono entre outros limitantes da qualidade de vida da TAK. Já na GPA não foram encontrados estudos avaliando os efeitos ou a segurança do exercício físico. Portanto, até o presente momento não existem na literatura estudos que avaliaram a

resposta do treinamento aeróbico na fadiga, tanto na TAK como na GPA.

Outra possível ferramenta não farmacológica para o tratamento da fadiga é o tDCS, consiste em uma técnica de estimulação cerebral não-invasiva com aplicação de corrente elétrica contínua de baixa intensidade (1 - 2 mA) sobre o escalpo intacto e na área de interesse cerebral, permitindo a modulação da excitabilidade cortical e indução de neuroplasticidade, assim interferindo sobre o desempenho de diferentes funções do sistema nervoso central⁸⁷.

O objetivo principal do tDCS é modificar a atividade elétrica cerebral através de mecanismos de retroalimentação, como o aumento ou diminuição da excitabilidade cortical, sendo capaz de levar a reprogramação de padrões anormais de funcionamento, melhorando a neuroplasticidade através da ativação de novas redes neurais⁸⁷⁻⁸⁹.

A neuromodulação cerebral não-invasiva tem sido aplicada classicamente para o tratamento de depressão e de alucinações auditivas em esquizofrenia, assim como para a doença de Parkinson, enxaqueca, espasticidade muscular em esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, entre outras⁹⁰⁻⁹⁵.

O uso do tDCS permite também promover uma modulação da dor, diminuição da fadiga, melhora do desempenho cognitivo e da função muscular^{93,96-98}.

No estudo Forogh *et al.*⁷⁶ realizado com pacientes com doença Parkinson, onde foram realizadas sessões de 20 minutos de tDCS por três meses, demonstrando redução da fadiga.

Alguns estudos têm demonstrado o benefício do tDCS na redução da fadiga em pacientes com fibromialgia^{96,99}, promovendo também a melhora da funcionalidade, da qualidade de vida, mas também da dor^{96,99-101}. Por exemplo, To *et al.*¹⁰² demonstraram redução da fadiga em pacientes com fibromialgia com apenas cinco sessões de tDCS.

De maneira similar, em osteoartrite, os estudos têm evidenciado respostas promissoras com o uso do tDCS, com redução da dor, melhora da funcionalidade e qualidade de vida, além de ser seguro e, principalmente, não apresentar efeitos adversos¹⁰³⁻¹⁰⁵. Adicionalmente, quando o tDCS foi aplicado conjuntamente com o exercício físico demonstrou melhoras adicionais tanto na dor como na funcionalidade¹⁰³.

A literatura tem demonstrado que a associação do tDCS aos exercícios físicos parece produzir uma maior conectividade funcional a qual parece ser mediada através das áreas motora primária, pré-motora, e sensório-motora, portanto, a terapia combinada (exercício físico e tDCS), mais conhecida como terapia *on-line*, pode exercer efeitos aditivos os quais refletem diretamente sobre a função e força muscular^{93,98,103,106,107}.

1.6. Estimulação transcraniana por corrente contínua em doenças autoimunes sistêmicas

A efetividade de tDCS tem sido vista em diversas doenças, porém pouco estudada em doenças autoimunes sistêmicas. Neste contexto, o nosso grupo tem sido pioneiro na aplicação de tDCS em pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas^{108,109}.

Na esclerose múltipla o tDCS tem demonstrado respostas positivas com redução da dor e na fadiga^{75,110}. Mori *et al.*¹¹¹ demonstraram que um protocolo com tDCS foi eficiente para redução da dor e melhora da qualidade de vida.

No estudo realizado pelo nosso grupo¹⁰⁸ com pacientes com dermatomiosite, o tDCS apresentou respostas positivas no aumento da força, onde a redução da força é um dos principais sintomas, devido principalmente à inflamação muscular crônica. Além disso, o tDCS foi seguro, e não promoveu recidiva da doença.

Entretanto, até o presente momento, não há estudos avaliando a segurança e a efetividade de tDCS em pacientes com VSP, incluindo do ponto de vista de redução da fadiga que, por sua vez, está relacionado com a dor, qualidade do sono, qualidade de vida, capacidade aeróbia e a capacidade funcional.

Entretanto, permanecem diversas lacunas na literatura recente, que se concentra predominantemente em condições como fibromialgia e doenças neurológicas. Ademais, a interação entre o treinamento aeróbio e o tDCS suscita importantes questionamentos quanto à sua eficiência e segurança. Nesse contexto, a utilização combinada dessas intervenções pode representar uma abordagem terapêutica inovadora para o manejo de sintomas crônicos em VSP, como dor, distúrbios do sono e, sobretudo, fadiga crônica, contribuindo potencialmente para a melhora significativa da qualidade de vida desses pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1. Primário

Avaliar o efeito combinado da tDCS e do exercício aeróbio na redução da fadiga crônica em pacientes com TAK e GPA.

2.2. Secundários

Avaliar a prevalência de fadiga crônica em pacientes com TAK e GPA comparado aos indivíduos do grupo controle (CTR);

Comparar transversalmente TAK e GPA a CTR com as seguintes variáveis: atividades da vida diária, composição corporal (por ex., índice de massa corporal [IMC]), *status* e atividade da doença, comorbidades e nível atividade física;

Avaliar a correlação/associação entre os seguintes fatores e a fadiga crônica: atividades da vida diária, composição corporal, *status* e atividade da doença, comorbidades e nível atividade física;

Avaliar a segurança e adesão ao tDCS e exercício aeróbio em pacientes com TAK e GPA;

Avaliar os efeitos do tDCS e do exercício aeróbio na capacidade aeróbia, na capacidade funcional, na qualidade de vida, no nível de atividade física, na atividade da vida diária, no *status* da doença, nas comorbidades, na dor e na qualidade do sono.

3. MATERIAIS E MÉTODO

3.1. Desenho de estudo

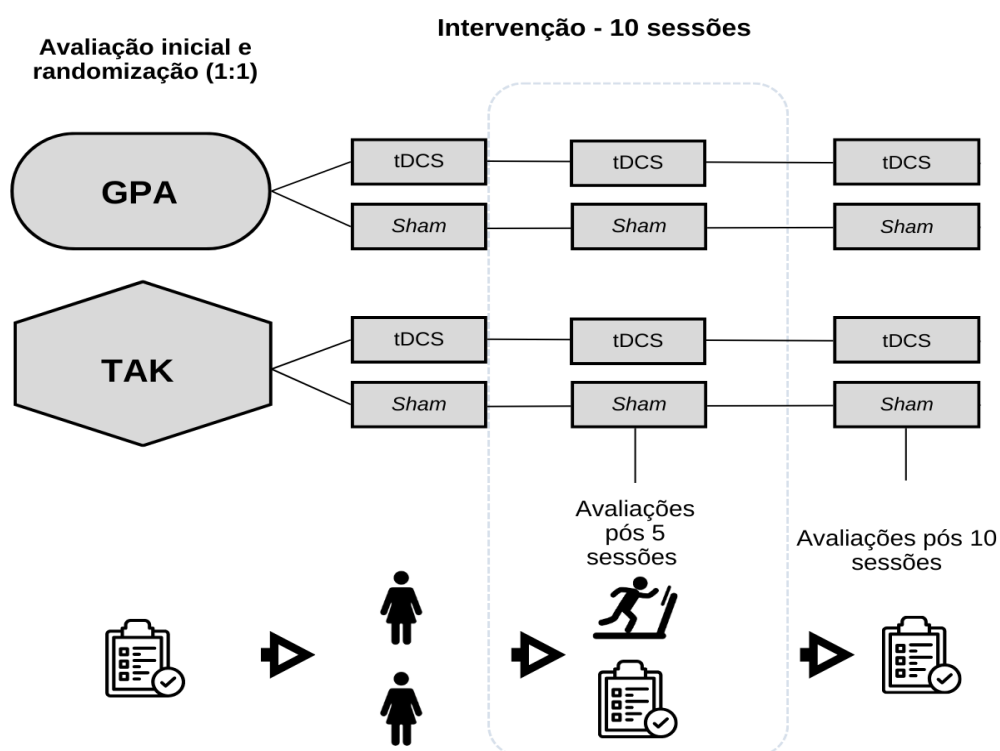
Trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego *sham* controlado (ECR), registrado e aprovado pelo comitê de ética local (CAAE 16768219.7.1001.0068) e no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC (#RBR-9n4z2hh).

No pré-ECR, foi avaliada a prevalência de fadiga crônica, nível de atividade física, nas atividades da vida diária, o *status* da doença, tratamento medicamentoso, comorbidades e composição corporal de pacientes com TAK e GPA e CTR.

No ECR, os pacientes com TAK e GPA selecionados realizaram 10 sessões de tDCS e *sham* conjuntamente com exercício aeróbico (*online*). Foram avaliados os efeitos da intervenção na fadiga, dor, qualidade do sono, qualidade de vida, capacidade aeróbia e funcional destes pacientes. Adicionalmente, foi avaliada a segurança do protocolo, ou seja, presença de reativação da doença, sintomas adversos, além da adesão à intervenção.

Os pacientes foram avaliados separadamente por doença, ou seja, em dois grupos distintos (TAK e GPA) (**Figura 2**).

Figura 2. Fluxograma do ensaio clínico randomizado



Legendas: GPA: granulomatose com poliangiíte; *sham*: placebo do tDCS; tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua; TAK: arterite de Takayasu.

Observações: Em todas as avaliações (pré-ECR, pós- 5 sessões, pós-ECR, foram aplicados os questionários referentes à fadiga, qualidade de vida, capacidade funcional, dor, qualidade do sono, comorbidades e *status* da doença. Além disso, nos períodos pré-ECR e pós-ECR foram realizadas a avaliação cardiopulmonar, coleta de dados laboratoriais, teste de força e função.

O estudo atendeu a todos os critérios éticos para a realização de estudos em humanos, e os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)¹¹².

3.2. Pacientes

Foram convidados os pacientes adultos com TAK e GPA provenientes da Unidade de Vasculites do Serviço de Reumatologia (Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP). Atualmente, há aproximadamente 80 pacientes com TAK e 60 pacientes com GPA em seguimento ambulatorial regular.

3.3. Tamanhos amostral da análise de prevalência

Consideramos o tamanho de amostra para um teste de independência de qui-quadrado (χ^2), para avaliar a prevalência de fadiga crônica; portanto, para um visualizar um tamanho do efeito de 0,5 (grande), adotando valor de $\alpha < 0,05$, com poder ($1 - \beta$) de 0,8 e 1 grau de liberdade. Necessitamos de pelo menos 40 pacientes com TAK e 40 pacientes de GPA, estes balanceados a CTR.

3.4. Tamanho amostral para o ensaio clínico randomizado

Consideramos o tamanho da amostra para um teste de variância (ANOVA) de medidas repetidas a fim de avaliar o efeito do tDCS na fadiga. Assim, para detectar um tamanho de efeito (f^2) de 0,6 (grande), adotamos um nível de significância de $\alpha < 0,05$ e um poder estatístico ($1 - \beta$) de 0,8, com dois grupos (tDCS e *sham*) e três medidas repetidas. Dessa forma, foi estimada a necessidade de, no mínimo, 30 pacientes com TAK e 30 pacientes com GPA, distribuídos entre os grupos tDCS e *sham*. Optamos pelo uso da ANOVA para o

cálculo, uma vez que os modelos mistos não permitiam a realização desse tipo de estimativa.

Os tamanhos das amostras foram calculados usando G*POWER v.3.1.9.6. para Windows (Universidade de Kiel, Alemanha)¹¹³.

3.5. Critérios de inclusão

Dos pacientes elegíveis, foram coletados os dados demográficos, clínico-laboratoriais, comorbidades, tratamento, *status* atual da doença.

Foram incluídos no estudo os pacientes:

- TAK: segundo os critérios classificatórios do ACR/EULAR 2022¹⁸;
- GPA: segundo os critérios classificatórios de ACR/EULAR 2022²⁹;
- Com relação a presença de fadiga crônica: escore ≥ 36 dos 63 pontos possíveis na FSS^{62,114} e/ou ≥ 38 dos 84 pontos na escala modificada de fadiga (MFIS)^{59,60};
- Tenham a capacidade de assinar e entender o TCLE;
- Maiores de 18 anos;
- Ambos os sexos.

3.6. Critérios de exclusão

- Presença de (para)neoplasia;
- Presença ou história de estenose aórtica crítica/sintomática, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou alterações eletrocardiográficas do segmento ST, coronariopatias;
- Usuários de marca-passo cardíaco;
- Usuários de *clips* ou próteses metálicas craniana;
- Pacientes que preencham os critérios classificatórios de fibromialgia conforme ACR de 1990¹¹⁵;
- Que apresentem COVID longa^{116,117};
- Com comprometimento à deambulação (afecção articulares em membros), que impossibilitem a execução do protocolo;
- Pacientes gestantes ou lactantes;
- Antecedente pessoal de crise convulsiva ou epilepsia;
- Usuário de medicamentos que diminuam limiar convulsivo;

- Lesão cutânea (couro cabeludo, na área de aplicação dos eletrodos).

3.7. Entrevistas e prontuários

Os pacientes elegíveis foram entrevistados, e os prontuários revistos sistematicamente. Os seguintes dados serão colhidos:

- Dados demográficos, socioeconômico e educacional: idade atual, etnia, escolaridade, estado civil;
- Dados clínico: idade do diagnóstico da doença, tempo da doença;
- Medicamentos prévios e atuais: glicocorticoides, imunossupressores, imunomoduladores e/ou imunobiológicos; anti-hipertensivos, hipolipemiantes, entre outros;
- Evolução clínica e atividade atual da doença, onde serão aplicados os seguintes questionários: para TAK: *Takayasu Clinical Activity Score* (ITAS 2010)^{118,119}; para GPA: *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS)^{120,121}. A atividade da doença foi definida como ITAS 2010 ≥ 2 pontos. A remissão, de acordo com o BVAS, foi caracterizada por um escore igual a 0, enquanto a atividade leve foi definida por escores entre 1 e 8, e a atividade moderada a grave por escores superiores a 8 pontos;
- TAK e GPA: Nível de atividade física (baixa, moderada e alta), equivalente metabólico semanal (METs) e tempo sedentário, conforme o Questionário internacional de atividade física - versão curta (IPAQ-SF)¹²². Além disso, foram aplicados os seguintes questionários: HAQ¹²³; escala visual analógica de fadiga (EVAf)⁶¹; FSS^{62,114}; MFIS^{59,60}; Questionário de dor McGill^{124,125} e índice de qualidade do sono de Pittsburgh^{126,127};
- Fatores de risco para as doenças cardiovasculares: se é hipertenso ou está em uso de medicação para hipertensão, dislipidemia ou diabetes mellitus.

3.8. Voluntários sem doenças reumáticas

Foram convidados CTR que foram balanceados por idade, sexo, IMC com os pacientes, e que tenham a capacidade de assinar e entender o TCLE.

Foram coletados também os seguintes parâmetros:

- Dados demográficos, socioeconômico e educacional: idade atual, etnia, escolaridade, estado civil;
- Questionários: IPAQ-SF¹²², HAQ¹²³, EVA^{f61}, FSS^{62,114}, MFIS^{59,60}, questionário de dor McGill^{124,125} e índice de qualidade do sono de Pittsburgh^{126,127};
- Fatores de risco para as doenças cardiovasculares: se é hipertenso ou está em uso de medicação (para hipertensão, dislipidemia ou diabetes mellitus).

3.9. Critérios de exclusão do grupo controle

- Neoplasia;
- Presença ou história de estenose aórtica crítica/sintomática, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou alterações eletrocardiográficas do segmento ST, doenças coronarianas;
- Usuários de marca-passo cardíaco;
- Que preencham os critérios classificatórios de fibromialgia conforme o ACR de 1990¹¹⁵;
- Que apresentem COVID longa^{116,117};
- Gestantes ou lactantes.

3.10. Composição corporal

Na fase pré ECR avaliamos massa corporal e estatura que foram utilizadas para determinar o IMC (kg/m^2), tanto de pacientes (TAK e GPA) quanto de CTR. A obesidade foi considerada quando o IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Em pacientes pré-randomização foram avaliados: massa corporal, circunferências, estatura, massa magra, massa gorda, hidratação e taxa metabólica basal.

As avaliações foram realizadas no Instituto de Traumatologia e Ortopedia, HCFMUSP - SP, por um profissional de saúde externo. O local das avaliações é climatizado (20°C - 22°C), umidade relativa percentual do ar e a pressão

barométrica monitorada continuamente durante a realização das avaliações. Todos os participantes serão avaliados pelo menos 2 horas após a refeição e serão orientados a não ingerir bebidas cafeinadas e não fazer atividade física nas 24 horas antecedentes ao exame.

Avaliamos a composição corporal por bioimpedância utilizando o equipamento InBody 720® (Seul, Korea), especificamente avaliamos: massa magra (kg), massa gorda (kg), massa gorda percentual, hidratação (l), taxa metabólica basal (kcal).

Para tanto, os pacientes seguiram as seguintes orientações:

- Não realizar atividade física ou exercício nas 24 pré-avaliação;
- Estar em jejum;
- Na realizar sauna ou banhos quentes pré-avaliação;
- Temperatura ambiente controlada entre 20-25°;
- Se possível, ir ao banheiro pré-teste;
- Realizar a avaliação preferencialmente antes do meio-dia.

3.11. Avaliação cardiopulmonar (ergoespirometria)

A avaliação foi realizada no Instituto de Traumatologia e Ortopedia (IOT), HCFMUSP - SP, por um Profissional de Educação Física acompanhado de um cardiologista. O local das avaliações é climatizado (20°C - 22°C), umidade relativa percentual do ar e a pressão barométrica monitorada continuamente durante a realização das avaliações. Todos os participantes foram avaliados pelo menos 2 horas após a refeição e foram orientados a não ingerir bebidas cafeinadas e não fazer atividade física nas 24 horas antecedentes ao exame.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com as 12 derivações padrões simultâneos. A frequência cardíaca foi registrada em repouso com as pacientes posicionadas na esteira rolante, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º e 4º minuto de recuperação. A pressão arterial foi aferida em repouso, a cada dois estágios de exercício e no 1º, 2º e 4º minuto do período de recuperação.

Simultaneamente ao teste de esforço, cada participante do estudo foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (Metalyzer modelo III /

breath-by-breath), por meio de um sistema de válvula e sensor em que a ventilação pulmonar (VE) foi medida a cada expiração. Por meio de sensores de oxigênio (O₂) e de dióxido de carbono (CO₂) foram analisadas as frações expiradas de O₂ e CO₂, respectivamente, a cada ciclo respiratório.

O volume de oxigênio (VO₂) pico foi considerado como a média dos valores nos últimos 30 segundos de esforço. Foi considerado o fim do teste quando o indivíduo não conseguiu mais manter a velocidade imposta pelo ergômetro. Para confirmar a ocorrência do VO₂ pico, foi observado pelo menos dois dos três critérios a seguir: incidência de um platô no VO₂; razão de trocas respiratórias acima de 1,10; e/ou frequência cardíaca maior que 90% do máximo predito para a idade, além de considerar um valor de percepção de esforço de 20 pontos na escala de BORG^{128,129}.

O limiar anaeróbio ventilatório foi determinado sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização dos seguintes critérios^{128,130}:

- Valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO₂) e pressão parcial de oxigênio ao final da expiração (PETO₂) mais baixo, isto é, antes de iniciarem um aumento progressivo, sem elevação concomitante do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO₂);
- Perda de linearidade da relação entre consumo de oxigênio (VO₂) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂);
- Incremento não-linear do valor da razão da troca respiratória (RER).

O ponto de compensação respiratória foi determinado (PCRes) sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização dos seguintes critérios:

- Valores de equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO₂) mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo;
- Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PET CO₂) mais alto antes de começar a diminuir.

3.12. Avaliação da capacidade funcional e força

Foram realizados três testes: sentar e levantar (*Timed-Stands Test*)¹³¹, levantar e caminhar (*Up-and-Go Test*)¹³² e o teste de preensão palmar (*handgrip test*)¹³³.

O teste de sentar e levantar consistiu no maior número de execuções dessa tarefa no tempo de 30 s.

No teste de levantar e caminhar o paciente percorre uma ida e volta num percurso de 3 m. O menor tempo foi considerado o resultado do teste.

No teste de preensão palmar os pacientes em posição ortostática com os braços estendidos e colados ao corpo, pressionaram o aparelho com o máximo de força com a mão dominante durante o período de 10 s, efetuando um período de recuperação de 60 s, o maior valor encontrado foi considerado a força máxima de preensão palmar. Para todos os testes foram realizadas três tentativas, sendo a maior considerada. Adotamos o coeficiente de variação para todos os testes de 0,5%, caso não atendido mais uma tentativa deveria ser executada.

3.13. Exames laboratoriais

A concentração sérica de proteína C reativa (PCR), a velocidade de hemossedimentação (VHS) e os ANCA foram obtidos a partir dos exames de rotina da última consulta médica ambulatorial.

3.14. Randomização

Os pacientes participantes do estudo foram randomizados na razão de 1:1 e de forma estratificada por doença, ou seja, TAK e GPA. Tanto os pacientes como os profissionais envolvidos no protocolo não tiveram conhecimento da alocação e das seguintes intervenções (duplo-cegamento); portanto, o estudo constituiu de seguintes grupos:

- Pacientes com TAK:
 - a) Grupo TAK-*sham* (placebo);
 - b) Grupo TAK- tDCS.
- Pacientes com GPA:
 - a) Grupo TAK-*sham* (placebo);

b) Grupo TAK- tDCS.

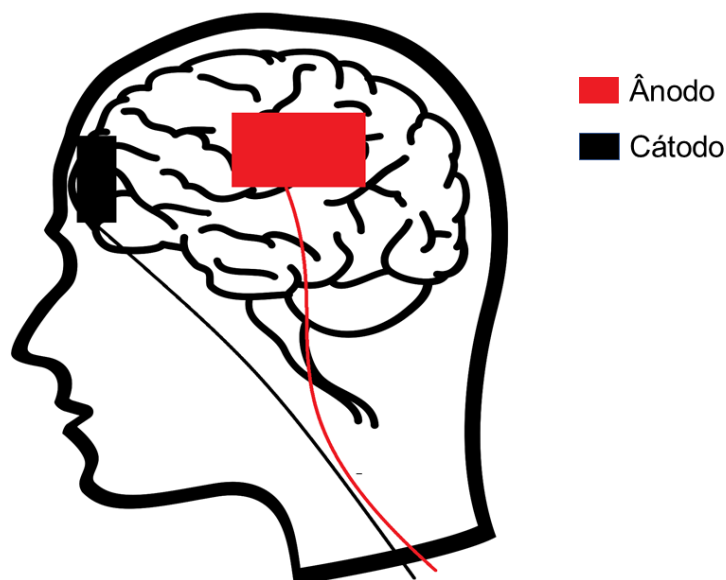
Essa randomização foi realizada de maneira aleatória, sendo atribuído a todos os participantes uma identificação numérica para alocação aleatória nos determinados grupos (*sham* e tDCS), realizada através do pacote randomize para linguagem R¹³⁴, *script* em anexo (**ANEXO O**).

3.15. Protocolo de neuromodulação tDCS

A neuromodulação foi aplicada no período da manhã no Instituto de Ortopedia e Traumatologia, HCFMUSP - SP. Os pacientes na véspera e durante toda a intervenção foram orientados a não alterar seu consumo de cafeína ou tempo de sono.

A estimulação direta transcraniana foi realizada utilizando um gerador de corrente contínua alimentado por bateria (Activadose II, EUA) e foi exercida por dois eletrodos medindo 5x7 cm (35 cm²) (Ibramed, Brasil), cobertos por uma esponja vegetal, embebida com soro fisiológico e fixados na cabeça através de tiras de velcro. Os eletrodos foram localizados em acordo com o Sistema Internacional 10/20. para melhor focalização do córtex motor primário. O eletrodo com carga positiva (ânodo) foi posicionado em C3 ou C4 (contralateral ao membro dominante) e o eletrodo com carga negativa (cátodo) foi posicionado na região supraorbitária ipsilateral ao membro dominante (Fp2 no destro ou Fp1 no canhoto). A corrente ativa de estimulação direta transcraniana foi aplicada com a intensidade de corrente elétrica de 2 mA e densidade de 0,057 mA/cm² com duração de 20 min, com rampa de subida e de descida de 10 s (**Figura 3**).

Figura 3. Posicionamento de eletrodos de tDCS no protocolo de tratamento da fadiga em vasculites sistêmicas primárias



Legendas: ânodo em C3-C4 (córtex motor); cátodo em Fp1-Fp2 (orbito-frontal direito/esquerdo)

A estimulação transcraniana placebo (*sham*) foi aplicada com os mesmos parâmetros, mas com o estímulo tendo duração de apenas 30 s. De acordo com estudo prévio, esse período foi suficiente para o paciente perceber a presença de estímulo elétrico⁸⁷. A técnica foi montada pelo Profissional de Educação Física certificado para a execução do procedimento.

3.16. Sessão de treinamento aeróbio

A sessão foi composta de exercício aeróbio em esteira realizado concomitantemente com tDCS ou *sham*, conforme a randomização, a intensidade foi determinada pelos resultados do teste cardiopulmonar e corresponderá ao intervalo de frequência cardíaca entre o limiar aeróbio (La) e o ponto de compensação respiratório (PCRes).

O controle de intensidade foi realizado pela frequência cardíaca com auxílio de frequencímetro da marca Polar® e pela escala BORG de percepção subjetiva de esforço, que deve atender a intensidade 9 a 11, ou seja, intensidade leve¹²⁹. A duração da sessão de exercício aeróbio foi de 30 min, sendo composta de 5

min de aquecimento, 20 min de exercício seguindo os critérios apontados e finalmente 5 min de desaquecimento.

3.17. Avaliação da adesão e segurança

Durante todo o período de estudo foi observado o grau de adesão através de uma lista de presença individualizada, assim como a segurança da aplicação da tDCS em cada sessão. Os indicadores de segurança relacionados às VSP foram estabelecidos a partir dos questionários (ITAS 2010)^{118,119} e BVAS^{120,121}. Além disso, foi aplicado um formulário para avaliar possíveis efeitos adversos da intervenção (**ANEXO J**).

Foram considerados como possíveis efeitos adversos de tDCS, sintomas como: ardor, formigamento, prurido, queimação (cabeça), cefaleia, náuseas, labilidade emocional, dificuldade em se concentrar e nervosismo. Essas informações, se presentes, foram anotadas na ficha de adesão e no formulário de efeitos adversos.

Consideramos a reativação ou piora da doença durante o protocolo e no seguimento utilizando as mesmas métricas (por ex., ITAS 2010 e BVAS). Ademais, os pacientes foram avaliados por um reumatologista.

3.18. Análise estatística

3.18.1. Distribuição e normalidade

Foi aplicado o teste de normalidade dos dados e adequação a distribuição: teste de Shapiro-Wilk e ou teste de Shapiro-Francia. Adicionalmente, analisamos o histograma de densidade das variáveis e sua aderência visual à distribuição normal.

3.18.2. Estatística univariada

Variáveis quantitativas: foram expressos em média e desvio padrão, ou mediana e intervalos interquartis [Q1-Q3] dependendo da distribuição;

Variáveis qualitativas: foram expressos em frequência absoluta (contagem) e relativa (porcentagem).

3.18.3. Estatística inferencial

Para variáveis paramétricas, utilizamos o teste de ANOVA de dois fatores com medidas repetidas para comparar os grupos (tDCS vs. *sham*) ao longo do tempo. Para as comparações múltiplas entre os níveis dos fatores, foi realizado o teste *post-hoc* de Tukey (HSD). Para dados não paramétricos, utilizamos modelos de efeitos mistos lineares (LME), ajustando as estimativas marginais das médias (EMMs) com o pacote “emmeans” (*R language*) e aplicando o método de Bonferroni para controle do erro Tipo I nas comparações *post-hoc*. A robustez dos modelos foi verificada por meio da análise dos resíduos e da seleção da estrutura de correlação mais adequada, com base no critério de informação de Akaike (AIC).

Para avaliar o tamanho de efeito das comparações *post-hoc* entre os grupos, utilizamos o índice η^2 (eta quadrado), que quantifica a proporção da variabilidade total explicada pela variável independente. O valor de η^2 foi calculado com base nos contrastes de diferença entre as médias dos grupos de intervenção, considerando uma referência para a classificação do tamanho de efeito de acordo com a seguinte escala: 0,01 a 0,06 para um efeito pequeno, 0,06 a 0,14 para um efeito médio, e valores acima de 0,14 indicando um grande efeito¹³⁵.

3.18.4. Estatística bivariada

Variáveis quantitativas: utilizamos o coeficiente de correlação de *Pearson* (r) e Teste de correlação de postos de *Spearman* (ρ). Além disso, as correlações foram classificadas de acordo com os tamanhos de efeito como pequeno/fraca ($< 0,29$), médio/moderada ($0,30 - 0,80$) e grande/forte ($> 0,80$).

Variáveis qualitativas: utilizamos o teste de qui-quadrado (X^2) ou teste exato de Fisher para avaliar a associação entre as variáveis¹³⁶.

Significância estatística: A hipótese nula foi rejeitada quando $P < 0,05$; portanto, foram considerados estatisticamente significativos¹³⁶.

3.18.5. Análise dos dados dos pacientes com granulomatose com poliangiíte

Devido ao pequeno tamanho da amostra ($n = 2$) e à randomização em duas intervenções (GPA-*sham* e GPA-tDCS), não foram calculadas estatísticas descritivas (por ex., média, desvio padrão, mediana e seus intervalos). Os dados individuais de cada paciente foram apresentados em valores absolutos. A comparação dos tempos (pré-, pós- cinco sessões e pós-ECR) foi realizada calculando a variação percentual (%) para cada paciente, conforme a equação (1):

$$\text{Variação percentual} = \left(\frac{\text{valor no pós} - \text{valor no pré}}{\text{valor no pré}} \right) \times 100$$

Além disso, utilizou-se gráficos de radar para comparação visual da variação das variáveis ao longo do tempo¹³⁷.

As análises estatísticas foram realizadas usando R v.4.4.1, para Windows (R Core Team, Viena, Áustria)¹³⁸.

4. RESULTADO

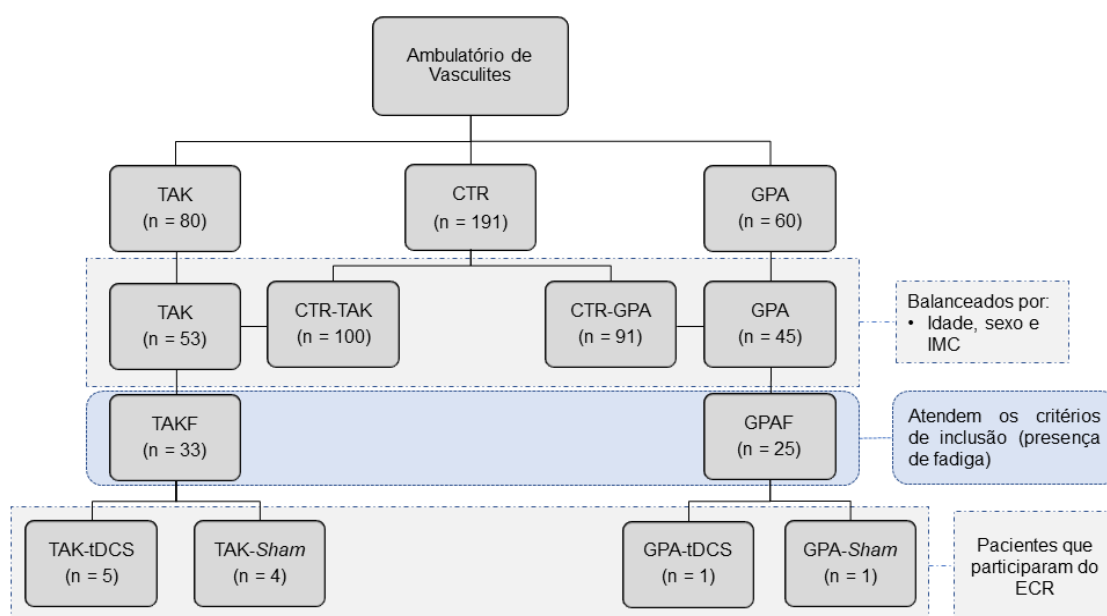
4.1. Amostras

Foram entrevistados 53 (66,3%) dos 80 pacientes com TAK e 45 (75,0%) dos 60 pacientes com GPA.

Adicionalmente, na fase pré-seleção entrevistamos 191 CTR balanceados por sexo, idade e IMC aos pacientes e suas respectivas doenças; portanto, divididos em dois grupos de CTR.

Trinta e três pacientes com TAK e 25 pacientes com GPA apresentaram fadiga crônica e atenderam aos critérios de elegibilidade; portanto, possibilitando o convite para o ECR. Entretanto, destes, nove pacientes com TAK e dois pacientes com GPA foram randomizados e participaram da intervenção propriamente dita (**Figura 4**).

Figura 4. Fluxograma do processo de seleção de pacientes



Legendas: CTR: voluntários sem doenças reumáticas; GPA: granulomatose com poliangiíte, GPA-sham: pacientes com GPA que realizaram o placebo; GPA-tDCS: pacientes com GPA que realizaram estimulação transcraniana por corrente contínua; TAK: arterite de Takayasu; TAK-sham: pacientes com TAK que realizaram o placebo; TAK-tDCS: pacientes com TAK que realizaram estimulação transcraniana por corrente contínua.

Os resultados foram organizados de acordo com a fase do estudo e a condição clínica, sendo classificados em seleção, pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR. A fase de seleção correspondeu à análise da prevalência de fadiga crônica em ambas as doenças (GPA e TAK). A fase pré-ECR abrangeu as

avaliações realizadas antes da intervenção, enquanto a fase pós-ECR compreendeu os dados finais referentes aos efeitos da intervenção.

4.2. Seleção de pacientes com arterite de Takayasu

Por conveniência, foram selecionados 53 dos 80 pacientes com TAK e 100 CTR, os quais foram balanceados por idade, sexo e IMC. Adicionalmente, apresentaram distribuição semelhante quanto ao estado civil, porém diferente quanto a etnia (autorrelatada), sendo 72% brancos (**Tabela 1**).

Os pacientes apresentaram tempo de doença mediano de 13 anos, e 21% apresentava atividade de doença, 72% apresentaram baixo nível de atividade física e, conseqüentemente, baixo METs (**Tabela 1**).

Entretanto, ambos os grupos apresentaram distribuição semelhante quanto ao tempo sedentário.

Tabela 1. Dados demográficos, socioeconômicos e *status* da doença de pacientes com arterite de Takayasu e voluntários sem doença reumática

	TAK (n = 53)	CTR (n = 100)	P
Idade (anos)	43,0 (39,0-51,0)	49,0 (38,0-55,2)	0,541
Tempo de doença (anos)	13,0 (7,0-20,0)	—	—
IMC (kg/m ²)	26,7 (23,0-28,9)	24,7 (22,3-29,7)	0,425
Sexo feminino (%)	49 (92,4)	92 (92,0)	> 0,999
Etnia branca (%)	28 (52,8)	72 (72,0)	0,028
Estado civil casado (%)	24 (45,3)	49 (49,0)	0,789
Status de doença			
Ativ. de doença (%)	11 (20,7)	—	—
Laboratório			
VHS (mm/1 ^a hora)	15,0 (9,0-25,0)	—	—
PCR (mg/L)	3,2 (1,3-5,3)	—	—
Atividade física			
Baixa (%)	33 (62,3)	30 (30,0)	< 0,001
Moderada (%)	15 (28,3)	33 (33,0)	0,680
Alta (%)	5 (9,4)	37 (37,0)	< 0,001
Equivalente metabólico (MET-min/semana)	756 (396-1360)	1707 (673-3546)	< 0,001
Tempo sedentário (horas/dia)	3,3 (0,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	0,400

Legendas: CTR: voluntários sem doença reumática; IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C-reativa; TAK: arterite de Takayasu; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Com relação a medicação, 23% dos pacientes estavam em uso de prednisona, enquanto que 58% estavam em uso de um ou mais imunossupressores. Destes, o principal foi metotrexato, seguido de azatioprina (Tabela 2).

Tabela 2. Tratamento medicamentoso dos pacientes com arterite de Takayasu

	TAK (n = 53)
Prednisona	
Uso atual (%)	12 (22,6)
Dose (mg/dia)	0,0 (0,0-0,0)
Imunossuppressores/imunobiológicos	
Uso atual de um ou mais (%)	31 (58,5)
Azatioprina (%)	10 (18,9)
Metotrexato (%)	15 (28,3)
Micofenolato de mofetila (%)	3 (5,7)
Leflunomida (%)	4 (7,5)
Infliximabe (%)	6 (11,3)
Tocilizumabe (%)	2 (3,8)

Legenda: TAK: arterite de Takayasu.

Com exceção da obesidade, os pacientes apresentam maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus quando comparados aos CTR (**Tabela 3**).

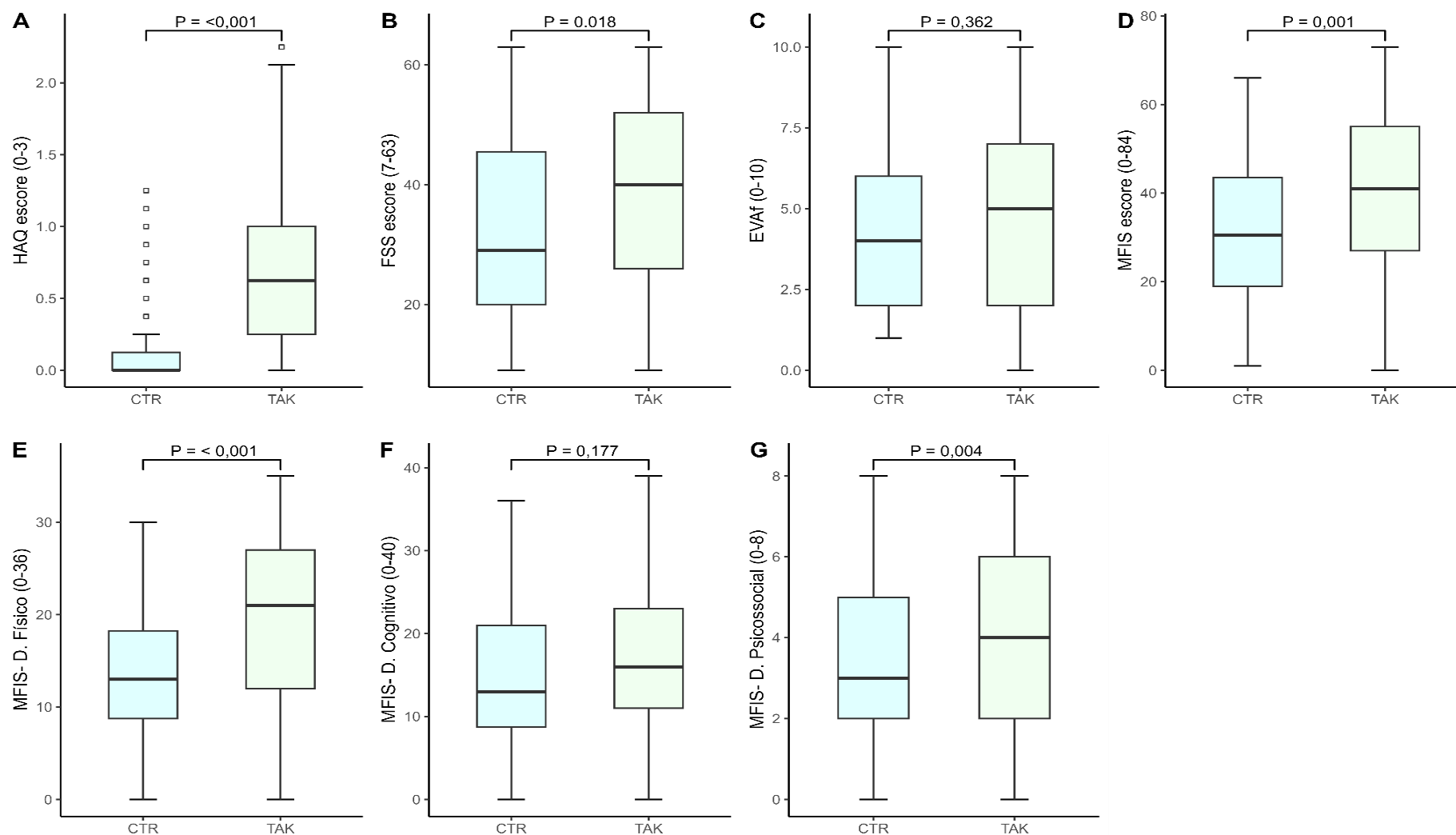
Tabela 3. Comorbidades de pacientes com arterite de Takayasu e voluntários sem doença reumática

	TAK (n = 53)	CTR (n = 100)	P	OR	IC 95%
Dislipidemia (%)	38 (71,7)	9 (9,0)	<0,001	24,8	(9,5 – 71,1)
HAS (%)	48 (90,6)	13 (13,0)	<0,001	36,2	(13,4 – 110,8)
Diabetes mellitus (%)	4 (7,5)	0	0,013	–	–
Obesidade (%)	11 (22,9)	23 (23,0)	0,840	0,9	(0,3 – 2,1)

Legendas: HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; TAK: arterite de Takayasu.

Os pacientes apresentavam reduzido nível de atividade da vida diária com grande magnitude de efeito, também apresentando maiores valores de fadiga quando comparados aos CTR. Entretanto, somente apresentou moderado tamanho de efeito para o domínio físico do MFIS quando comparado para os CTR (**Figura 5 e Tabela 4**).

Figura 5. Comparação da fadiga crônica e atividades da vida diária entre pacientes com arterite de Takayasu e voluntários sem doenças reumáticas



Legendas: CTR: voluntários sem doenças reumáticas; EVAf: escala visual analógica de fadiga; FSS: escala de gravidade de fadiga; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MFIS: escala modificada de impacto de fadiga, TAK: arterite de Takayasu.

Tabela 4. Tamanho de efeito e intervalo de confiança da comparação da fadiga e atividade da vida diária de pacientes com arterite de Takayasu e voluntários saudáveis

	TAK (n = 53)	CTR (n = 100)	P	Tamanho de efeito		
				G	IC 95%	Magnitude
HAQ (0,00-3,00)	0,62 (0,25-1,00)	0,00 (0,00-0,12)	<0,001	0,557	(0,42-0,67)	Grande
FSS escore (0-63)	40,0 (26,0-52,0)	29,0 (20,0-45,5)	0,018	0,191	(0,03-0,35)	Pequeno
EVAf (0-10)	5,0 (2,0-7,0)	4,0 (2,0-6,0)	0,362	0,074	(0,00-0,24)	Pequeno
MFIS- escore total (0-80)	41,0 (27,0-55,0)	30,5 (19,0-43,5)	0,001	0,264	(0,10-0,42)	Pequeno
MFIS- D, físico (0-36)	21,0 (12,0-27,0)	13,0 (8,8-18,3)	<0,001	0,355	(0,19-0,49)	Moderado
MFIS- D, cognitivo (0-40)	16,0 (11,0-23,0)	13,0 (8,8-21,0)	0,177	0,109	(0,01-0,27)	Pequeno
MFIS- D, psicossocial (0-8)	4,0 (2,0-6,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,004	0,233	(0,07-0,39)	Pequeno

Legendas: CTR: voluntários sem doenças reumáticas; D.: domínio; EVAf: escala visual analógica de fadiga; FSS: escala de gravidade de fadiga; G: tamanho de efeito de Hedge; IC: intervalo de confiança; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MFIS: escala modificada de impacto de fadiga; TAK: arterite de Takayasu.

A fadiga crônica foi mais prevalente em TAK (aproximadamente 60%) e se mostrou associada de uma forma significativa à presença do diagnóstico de TAK. Em contrapartida, não apresentou associações significativas com outros parâmetros analisados (**Tabelas 5 e 6**).

Tabela 5. Associação entre a presença de fadiga avaliada pela escala de gravidade de fadiga e possíveis fatores relacionados em pacientes com arterite de Takayasu

	TAK (n = 53)		OR	IC 95%	P
	Presença				
	Nº	%			
FSS	33	62,3	-	-	-
Fadiga crônica (MFIS)	31	58,5	10,5	(2,6-51,6)	<0,001
Etnia branca	28	52,8	0,6	(0,2-2,1)	0,545
Sexo feminino	49	92,4	0,6	(0,0-8,7)	0,627
Atividade de doença	11	20,7	8,0	(1,0-376,3)	0,063
Uso de prednisona	12	22,6	2,1	(0,4-13,8)	0,500
Uso de imunossupressores	31	58,5	0,9	(0,2-3,2)	>0,999
Uso de estatinas	33	62,3	1,7	(0,4-6,8)	0,597
Obesidade	11	20,7	0,7	(0,1-3,3)	0,728
Baixo nível de atividade física	33	62,3	1,2	(0,3- 4,2)	>0,999

Legendas: CTR: voluntários sem doença reumática; FSS: escala de gravidade de fadiga; IC: intervalo de confiança; MFIS: escala modificada de impacto de fadiga; OR: *odds ratio*; TAK: arterite de Takayasu.

Tabela 6. Associação entre a presença de fadiga avaliada pela escala modificada de impacto de fadiga e possíveis fatores relacionados em pacientes com arterite de Takayasu

Parkinson

	TAK (n = 53)		OR	IC 95%	P
	Presença				
	Nº	%			
MFIS	31	58,5	-	-	-
Fadiga crônica	33	62,3	10,5	(2,6-51,6)	<0,001
Etnia branca	28	52,8	2,1	(0,6-7,6)	0,294
Sexo feminino	49	92,4	0,2	(0,0-2,9)	0,217
Atividade de doença	11	20,7	4,0	(0,7-42,3)	0,097
Uso de prednisona	12	22,6	4,6	(0,8-48,7)	0,093
Uso de imunossupressores	31	58,5	1,8	(0,5-6,4)	0,439
Uso de estatinas	33	62,3	1,9	(0,5-7,8)	0,431
Obesidade	11	20,7	0,3	(0,1-1,5)	0,168
Baixo nível de atividade física	33	62,3	0,6	(0,2-2,3)	0,645

Legendas: CTR: voluntários sem doença reumática; IC: intervalo de confiança; MFIS: escala modificada de impacto de fadiga; OR: *odds ratio*; TAK: arterite de Takayasu.

Ademais, pacientes com TAK apresentaram 2,6 mais chances de apresentar fadiga crônica quando comparado aos CTR, com um tamanho de efeito moderado (Tabela 7).

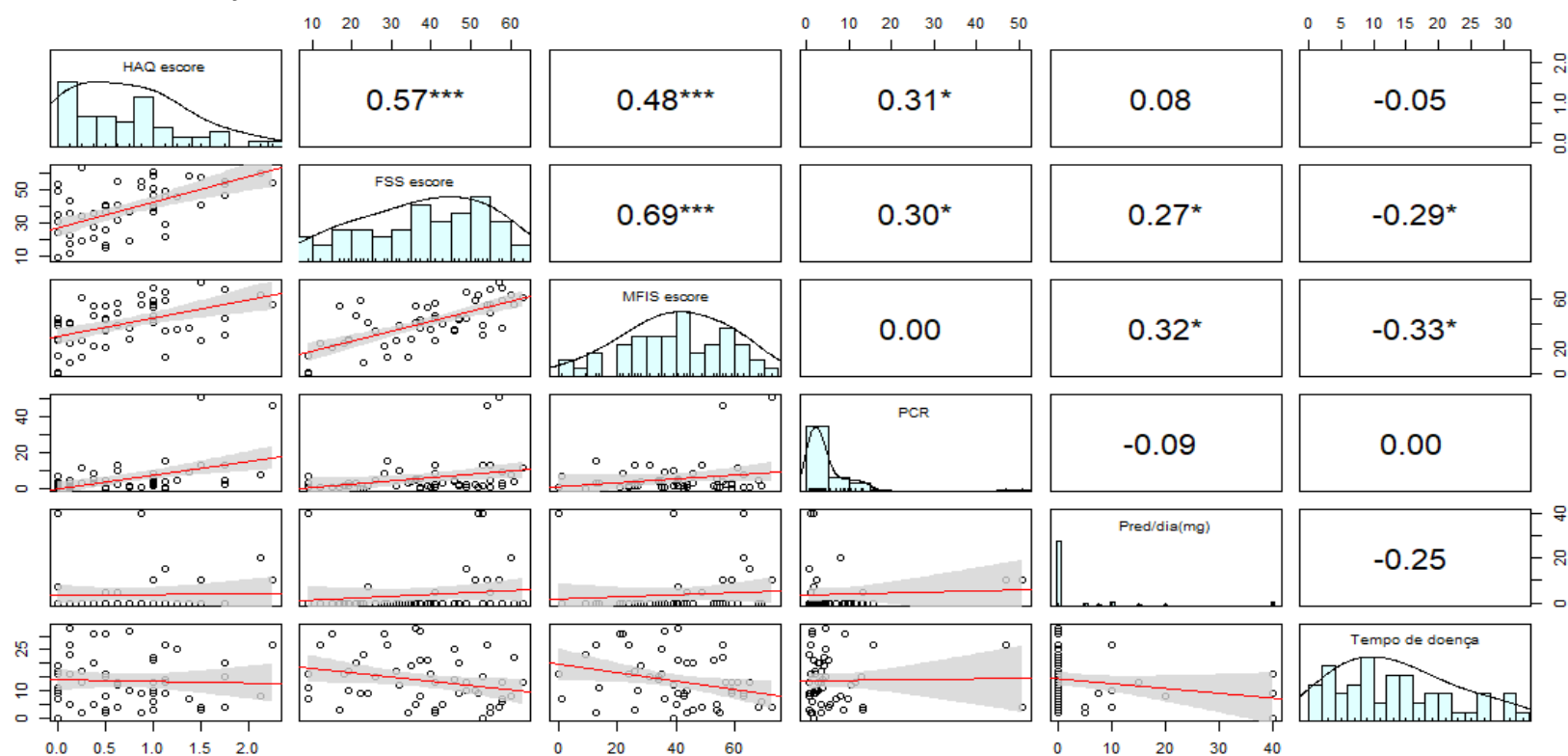
Tabela 7. Razão de chances de pacientes com arterite de Takayasu apresentar fadiga crônica quando comparados a voluntários sem doenças reumáticas

	TAK (n = 53)	CTR (n = 100)	OR	IC (95%)	P
Fadiga crônica (FSS)	33 (62,3)	39 (39,0)	2,6	(1,2-5,4)	0,010
Fadiga crônica (MFIS)	31 (58,5)	35 (35,0)	2,6	(1,2-5,5)	0,009

Legendas: CTR: voluntários sem doença reumática; MFIS: escala modificada de impacto de fadiga; FSS: escala de gravidade de fadiga; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; TAK: arterite de Takayasu;

Por fim, foram encontradas correlações moderadas entre o escore de HAQ e os escores totais dos questionários de fadiga crônica, MFIS e FSS. Além disso, o escore do FSS se correlacionou fracamente com o tempo de doença, METs e o uso de prednisona. Já o MFIS demonstrou uma correlação moderada com o uso de prednisona (Figura 6).

Figura 6. Coeficiente de correlação de *Spearman* (ρ) entre ferramentas de avaliação de fadiga crônica de pacientes com arterite de Takayasu



Legendas: EVAf: escala visual analógica de fadiga; FSS: escala de gravidade de fadiga; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MFIS: escala modificada de fadiga; PCR: proteína C-reativa; Pred: prednisona.

Interpretação: diagonal da figura: representa a distribuição dos dados de cada variável e sua densidade; quadros da esquerda inferior: dispersão em duplas de variáveis e ajuste; quadros da direita superior: número central do quadro: valor da correlação de *Spearman* (representação gráfica da correlação pelo tamanho do número); asterisco: nível de significância estatística.

Significância estatística: ***: $P < 0,001$; **: $P < 0,01$; *: $P < 0,05$.

4.3. Seleção de pacientes com granulomatose com poliangiíte

Quarenta e cinco dos 60 pacientes com GPA e 91 CTR, pareados por idade, sexo e IMC, foram avaliados. Os grupos apresentaram distribuições semelhantes das características demográficas, assim como de outras variáveis avaliadas (**Tabela 8**).

De um modo geral, 16% do grupo GPA apresentaram atividade de doença, porém com valores de reagentes de fase aguda em nível baixo (**Tabela 8**).

Além disso, apresentaram maior prevalência de baixo nível de atividade física e baixa frequência de alto nível de atividade física, demonstrando também pior equivalente metabólico semanal quando comparado aos CTR.

Tabela 8. Dados demográficos, socioeconômicos e *status* da doença de pacientes com granulomatose com poliangiíte e voluntários sem doenças reumáticas

	GPA (n = 45)	CTR (n = 91)	P
Idade (anos)	55,0 (43,0-63,0)	52,0 (44,5-60,0)	0,349
Tempo de doença (anos)	12,0 (6,0-17,0)	-	-
IMC (kg/m ²)	26,7 (23,2-30,1)	25,1 (23,4-27,2)	0,147
Sexo feminino (%)	28 (62,2)	61 (67,0)	0,700
Etnia branca (%)	31 (68,9)	64 (70,3)	>0,999
Estado civil casado (%)	25 (55,5)	58 (63,7)	0,455
Status de doença			
Atividade da doença	7 (15,6)	-	-
Reagentes de fase aguda			
VHS (mm/1ª hora)	9,0 (5,0-22,0)	-	-
Proteína C-reativa (mg/L)	3,4 (1,3-6,7)	-	-
Atividade física			
Baixa (%)	24 (53,3)	27 (29,7)	<0,009
Moderada (%)	17 (37,8)	24 (26,4)	0,233
Alta (%)	4 (8,9)	40 (44,4)	<0,001
Equivalente metabólico (MET-min/semana)	786 (198-1360)	1497 (548-3989)	<0,001

Legendas: CTR: voluntários sem doença reumática; GPA: granulomatose com poliangiíte; IMC: índice de massa corporal; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Com relação a medicação, 55% dos pacientes estavam em uso de prednisona, enquanto que 73%, imunossupressores e/ou imunobiológicos. Destes, a principal foi a azatioprina, seguida de metotrexato (**Tabela 9**).

Tabela 9. Tratamento medicamentoso dos pacientes com granulomatose com poliangiíte

	GPA (n = 45)
Prednisona	
Uso atual (%)	25 (55,6)
Dose (mg/dia)	5,0 (0,0-20,0)
Imunossuppressores/imunomoduladores/imunobiológicos	
Uso atual de um ou mais (%)	33 (73,3)
Azatioprina (%)	14 (31,1)
Metotrexato (%)	9 (20,0)
Cloroquina (%)	2 (4,4)
Micofenolato de mofetila (%)	4 (8,9)
Leflunomida (%)	1 (2,2)
Rituximabe (%)	9 (20,0)

Legenda: GPA: granulomatose com poliangiíte.

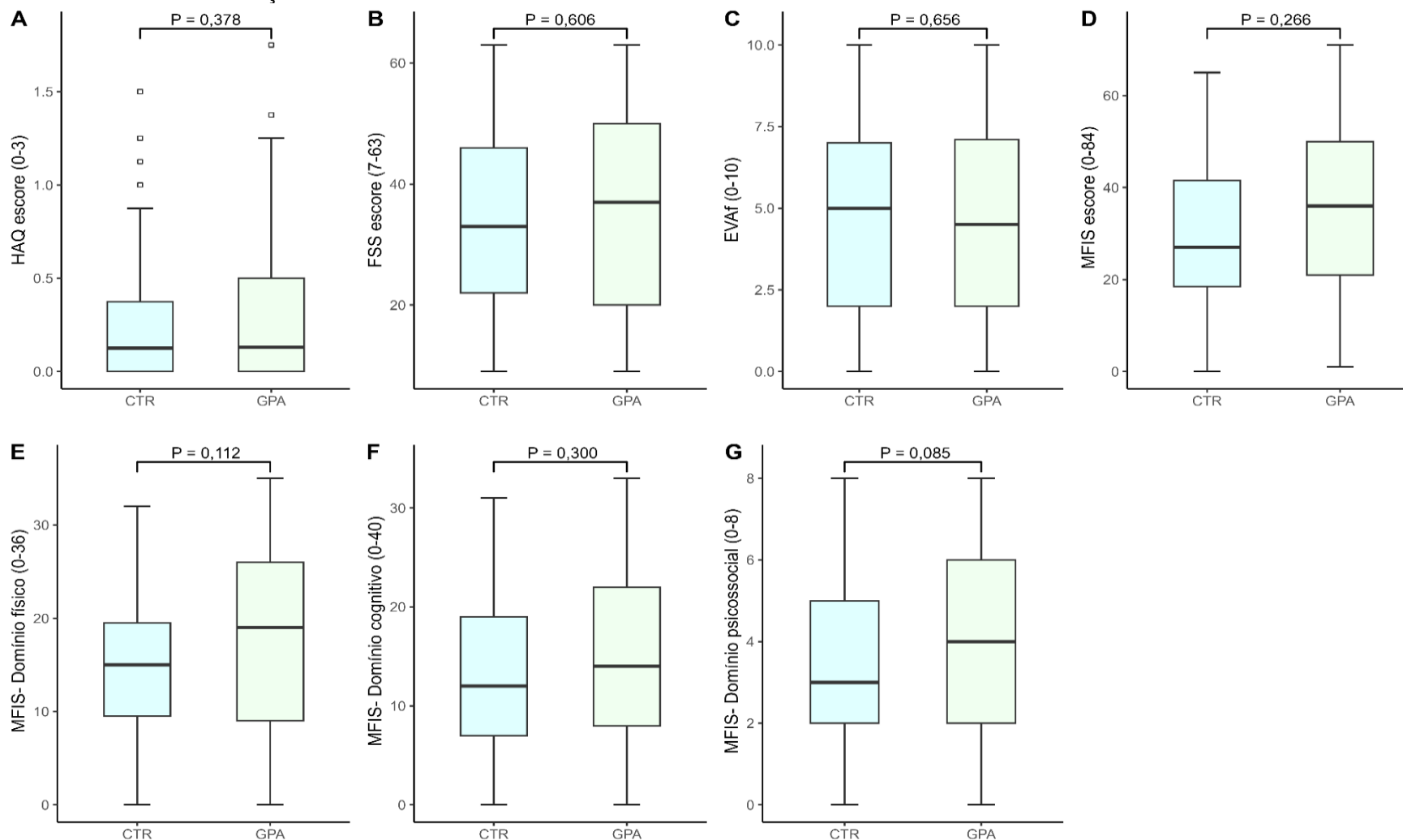
Com relação a comorbidades, os pacientes com GPA apresentavam maior frequência de dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. No entanto, apresentou distribuição semelhante de frequência de obesidade, quando comparada a de CTR (**Tabela 10**).

Tabela 10. Comorbidades de pacientes com granulomatose com poliangiíte e voluntários sem doenças reumáticas

	GPA (n = 45)	CTR (n = 91)	P	OR	IC 95%
Dislipidemia (%)	28 (62,2)	23 (25,3)	<0,001	4,1	(2,1–11,3)
HAS (%)	15 (33,3)	3 (3,3)	<0,001	14,3	(3,7–82,5)
Diabetes mellitus (%)	8 (17,7)	3 (3,3)	0,006	6,2	(1,4–36,6)
Obesidade (%)	12 (26,7)	12 (13,2)	0,059	2,4	(0,9–6,5)

Legenda: CTR: voluntários sem doença reumática; GPA: granulomatose com poliangiíte; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*.

Figura 7. Comparação da fadiga crônica e atividades da vida diária entre pacientes com granulomatose com poliangiíte e voluntários sem doenças reumáticas



Legenda: CTR: voluntários sem doenças reumáticas; EVAf: escala visual analógica de fadiga; FSS: escala de gravidade de fadiga; GPA: granulomatose com poliangiíte; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MFIS: escala modificada de impacto de fadiga.

Quando comparado aos CTR, o grupo GPA não apresentou diferença com relação às atividades da vida diária e escores de fadiga crônica (**Figura 7**).

Adicionalmente, não foram encontradas associações significativas entre a presença de fadiga e possíveis fatores relacionados. Entretanto, ambos os questionários demonstraram significativa associação entre si, com aproximadamente 11 vezes mais chances de apresentar fadiga quando já classificado por um deles (**Tabelas 11 e 12**).

Tabela 11. Associação entre a presença de fadiga avaliada pela escala de gravidade de fadiga e possíveis fatores relacionados em pacientes com granulomatose com poliangiíte

	GPA (n = 45)		OR	IC 95%	P
	Presença				
	Nº	%			
FSS (>36 pontos)	25	(55,6)			
Fadiga crônica (MFIS)	20	(44,4)	11,27	(2,33 - 77,69)	<0,001
Etnia branca	31	(68,9)	2,07	(0,48 - 9,32)	0,336
Sexo feminino	28	(62,2)	1,18	(0,30 - 4,68)	>0,999
Atividade de doença	7	(15,6)	0,93	(0,12 - 6,33)	>0,999
Uso de prednisona	25	(55,6)	0,96	(0,25 - 3,68)	>0,999
Uso de imunossupressores	33	(73,3)	1,16	(0,25 - 5,68)	>0,999
Uso de estatinas	15	(33,3)	0,76	(0,17 - 3,15)	0,757
Obesidade	12	(26,7)	0,86	(0,17 - 3,93)	>0,999
Baixo nível de atividade física	24	(53,3)	1,26	(0,33 - 4,85)	0,768

Legendas: FSS: Escala de gravidade de fadiga; GPA: granulomatose com poliangiíte; IC: Intervalo de confiança; MFIS: Escala modificada de impacto de fadiga; OR: *odds ratio*.

Tabela 12. Associação entre a presença de fadiga avaliada pela escala modificada de impacto de fadiga e possíveis fatores relacionados em pacientes com granulomatose com poliangiíte

	GPA (n = 45)		OR	IC 95%	P
	Presença				
	Nº	%			
MFIS	20	(44,4)			
Fadiga crônica (FSS)	25	(56,5)	11,27	(2,33 - 77,69)	<0,001
Etnia branca	31	(68,9)	1,09	(0,26 - 4,84)	>0,999
Sexo feminino	28	(62,2)	1,80	(0,45 - 7,77)	0,372
Atividade de doença	7	(15,6)	0,55	(0,07- 3,77)	0,682
Uso de prednisona	25	(55,6)	0,50	(0,12 - 1,93)	0,366
Uso de imunossupressores	33	(73,3)	0,86	(0,17 - 3,93)	>0,999
Uso de estatinas	15	(33,3)	0,59	(0,14 - 2,43)	0,527
Obesidade	12	(26,7)	0,74	(0,16 - 3,44)	0,741
Baixo nível de atividade física	24	(53,3)	1,12	(0,30 - 4,31)	>0,999

Legendas: FSS: escala de gravidade de fadiga; GPA: granulomatose com poliangiíte; IC: Intervalo de confiança; MFIS: escala modificada de impacto de fadiga; OR: *odds ratio*.

Ademais, a alta prevalência de fadiga crônica não se associou a GPA (Tabela 13).

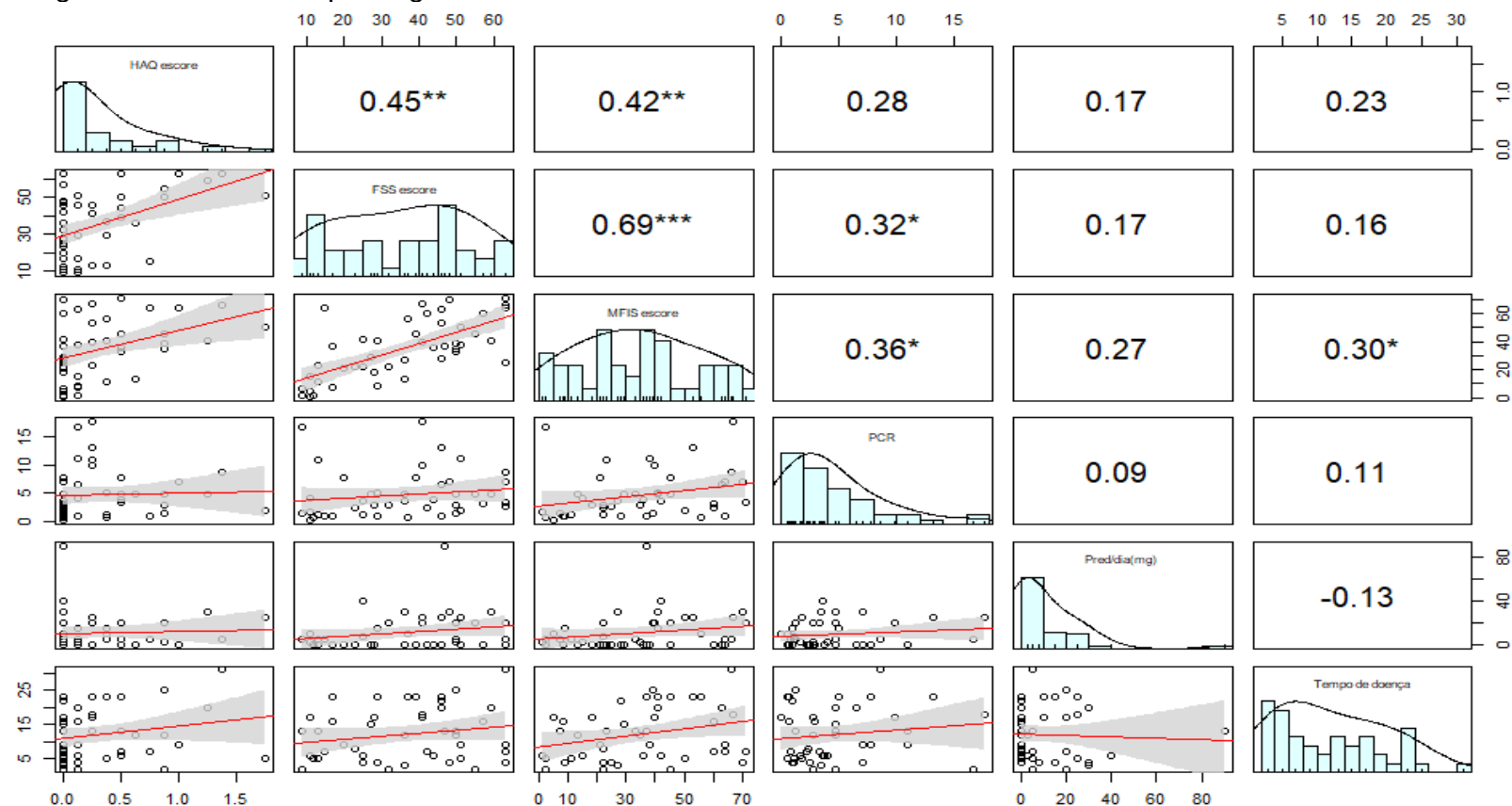
Tabela 13. Razão de chances de pacientes com granulomatose com poliangiíte apresentar fadiga crônica quando comparados aos voluntários sem doenças reumáticas

	GPA (n = 45)	CTR (n = 91)	OR	IC 95%	P
Fadiga crônica (FSS)	25 (56,5)	40 (43,9)	0,63	(0,28-1,37)	0,273
Fadiga crônica (MFIS)	20 (44,4)	29 (31,9)	0,59	(1,20-5,50)	0,185

Legenda: CTR: voluntários sem doenças reumáticas; FSS: escala de gravidade de fadiga; GPA: granulomatose com poliangiíte; IC: intervalo de confiança; MFIS: escala modificada de impacto de fadiga; OR: *odds ratio*.

Outrossim, foram encontradas correlações moderadas entre o escore de HAQ e os escores totais dos questionários de fadiga crônica, MFIS e FSS, e especificamente, o escore do MFIS se correlacionou moderadamente com o tempo de doença. Além disso, ambos os questionários apresentaram correlação moderada com o PCR.

Figura 8. Coeficiente de correlação de *Spearman* (ρ) entre ferramentas de avaliação de fadiga crônica de pacientes com granulomatose com poliangiíte



Legendas: EVAf: escala visual analógica de fadiga; FSS: escala de gravidade de fadiga; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MFIS: escala modificada de fadiga; PCR: proteína C-reativa; Pred: prednisona.

Interpretação: diagonal da figura: representa a distribuição dos dados de cada variável e sua densidade; quadros da esquerda inferior: dispersão em duplas de variáveis e ajuste; quadros da direita superior: número central do quadro: valor da correlação de *Spearman* (representação gráfica da correlação pelo tamanho do número); asterisco: nível de significância estatística.

Significância estatística: ***: $P < 0,001$; **: $P < 0,01$; *: $P < 0,05$

4.4. Grupo arterite de Takayasu pré- ensaio clínico randomizado

Foram incluídos 12 pacientes com TAK para a realização do ECR, sendo 100% do sexo feminino, e com média de idade de 41 anos, IMC mediano de 29,7 kg/m². Além disso, metade das pacientes concluiu o ensino superior e todas as pacientes estavam fora da atividade de doença. Já com relação ao nível de atividade física, os pacientes estavam em sua maioria classificados como tendo baixo nível de atividades (**Tabela 14**).

Tabela 14. Dados demográficos, socioeconômicos e *status* da doença de pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção

	TAK (n = 12)
Idade (anos)	41,5 (36,5 - 44,2)
IMC (kg/m ²)	29,7 (26,8 - 34,1)
Sexo feminino (%)	12 (100)
Etnia branca (%)	4 (33,3)
Estado civil casado (%)	4 (33,3)
Escolaridade	
Ensino fundamental	1 (8,3)
Ensino médio	4 (33,3)
Ensino superior incompleto	1 (8,3)
Ensino superior completo	6 (50,0)
Status de doença	
Atividade da doença (%)	0
Reagentes de fase aguda	
VHS (mm/1 ^a hora)	8,5 (5,7 - 15,5)
PCR (mg/L)	2,2 (0,8 - 3,8)
Atividade física	
Baixa (%)	8 (66,7)
Moderada (%)	2 (16,7)
Alta (%)	2 (16,7)
Equivalente metabólico (MET-min/semana)	672 (464 - 2040)
Tempo sedentário (horas/dia)	4,5 (3,7 - 6,8)

Legendas: IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C-reativa; TAK: arterite de Takayasu; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Três pacientes estavam em uso de prednisona, porém com doses diárias baixas. Adicionalmente, 50% da amostra estava em uso de imunossupressores ou imunobiológicos, tendo a azatioprina como droga mais utilizada, seguida pelo uso de metotrexato (**Tabela 15**).

Tabela 15. Tratamento medicamentoso dos pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção

	TAK (n = 12)
Prednisona	
Uso atual (%)	3 (25,0)
Dose (mg/dia)	0,0 (0,0 - 0,0)
Imunossupressores/imunobiológicos	
Uso atual de um ou mais (%)	6 (50,0)
Azatioprina (%)	3 (25,0)
Metotrexato (%)	2 (16,7)
Infliximabe (%)	1 (8,3)
Tocilizumabe (%)	1 (8,3)
Outros (%)	1 (8,3)

Legenda: TAK: arterite de Takayasu.

A maior parte das pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica e 42% apresentavam obesidade (**Tabela 16**).

Tabela 16. Comorbidades e valores de lipoproteínas de pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção

	TAK (n = 12)
Dislipidemia (%)	2 (16,7)
Hipertensão arterial sistêmica (%)	8 (66,7)
Diabetes mellitus (%)	1 (8,3)
Obesidade	5 (41,7)
Colesterol total (mg/dL)	90 (153 – 174)
Triglicérides (mg/dL)	168 (80 – 129)
Lipoproteínas de alta densidade (mg/dL)	49 (45 – 61)
Lipoproteínas de baixa densidade (mg/dL)	95 (84 – 101)

Legenda: TAK: arterite de Takayasu.

Tabela 17. Atividade da vida diária, fadiga crônica, dor, qualidade do sono e escalas visuais analógicas de pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção

	TAK (n = 12)
HAQ (0.00-3.00)	0,50 (0,22 - 1,22)
Fadiga crônica	
FSS escore (0-63)	37,5 (30,7 - 47,2)
MFIS- escore total (0-84)	45,5 (38,8 - 59,5)
MFIS- D. físico (0-36)	21,5 (19,0 - 28,7)
MFIS- D. cognitivo (0-40)	22,0 (14,2 - 25,0)
MFIS- D. psicossocial (0-8)	5,0 (2,7 - 6,0)
Escala visual analógica	
Fadiga (0-10)	6,0 (4,2 - 8,0)
Dor (0-10)	6,0 (4,0 - 8,0)
Índice de qualidade do sono de Pittsburgh	
Escore global (0-21)	11,0 (6,0 - 15,5)
Classificação de qualidade do sono	
Bom (%)	1 (8,3)
Ruim (%)	4 (33,3)
Distúrbio do sono (%)	7 (58,3)
Questionário de dor de McGill	
Escore total (0-78)	25,5 (15,7 - 27,0)
Escore sensorial (0-42)	13,5 (9,5 - 15,2)
Escore afetivo (0-14)	3,0 (1,7 - 4,5)
Escore avaliativo (0-5)	2,0 (1,0 - 2,0)
Escore miscelânea (0-17)	4,5 (2,0 - 5,2)

Legendas FSS: Escala de gravidade de fadiga; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MFIS: Escala de impacto de fadiga modificada; TAK: arterite de Takayasu.

Os pacientes apresentaram o escore de fadiga de FSS de 37,5 (30,7 - 47,2) e de MFIS de 45,5 (38,8 - 59,5). Com relação a EVA, os pacientes apresentaram 6,0 (4,2 - 8,0) e 6,0 (4,0 - 8,0), respectivamente, para a fadiga e dor (**Tabela 17**).

Mais da metade das pacientes apresentavam distúrbios do sono. Além disso, o escore total de dor no questionário McGill foi de 25,5 (15,7 - 27,0).

Os pacientes apresentaram pico de VO₂ mediano de 16,8 (16,2 – 20,1) (mL/kg/min), este considerado muito baixo para faixa etária, apresentaram 42% de gordura mediano e apresentaram força de preensão palmar mediana de

23,0 (19,7 - 28,7) kg (**Tabela 18**).

Tabela 18. Dados cardiopulmonares, composição corporal, força e função de pacientes com arterite de Takayasu pré-intervenção

	TAK (n = 12)
Capacidade/potência aeróbia	
VO ₂ no limiar anaeróbio (mL/kg/min)	12,2 (11,5 – 15,0)
FC no limiar anaeróbio (bpm)	124,0 (116,5 – 133,5)
VO ₂ no PCRes (mL/kg/min)	14,1 (13,4 – 15,2)
FC no PCRes (bpm)	140,0 (138,0 – 151,0)
Pico de VO ₂ (mL/kg/min)	16,8 (16,2 – 20,1)
FC máxima (bpm)	160,0 (149,0 – 177,5)
Tempo até a exaustão (min)	11,0 (9,0 – 11,5)
Coeficiente respiratório	1,2 (1,1 – 1,3)
Composição corporal	
Massa corporal (kg)	75,8 (72,2 - 85,2)
Estatura (m)	1,6 (1,6 - 1,7)
Massa magra(kg)	25,6 (23,5 - 28,0)
Massa gorda (kg)	30,8 (27,3 - 37,3)
Porcentagem de massa gorda	42,4 (36,2 - 44,5)
...Hidratação corporal (l)	34,1(31,4 - 36,8)
Taxa metabólica (kcal)	1376 (1297-1460)
Relação cintura-quadril (cm)	0,8 (0,8 - 0,9)
Força e função	
Teste de preensão palmar- direita (kg)	23,0 (19,7 - 28,7)
...Teste de sentar e levantar (rep)	13,0 (12,0 – 15,0)
Teste de levantar e caminhar (s)	6,7 (6,0 - 7,1)

Legendas: bpm: batimentos por minutos; FC: frequência cardíaca; rep: repetições; LV: limiar ventilatório; PCRes: ponto de compensação respiratório; TAK: arterite de Takayasu; VO₂: volume de oxigênio.

Entre as pacientes avaliadas, nove completaram o protocolo do ECR. As pacientes que não participaram relataram dificuldades relacionadas à incompatibilidade de horários devido às suas atividades laborais.

4.5. Grupo granulomatose com poliangiíte pré ensaio clínico randomizado

Posteriormente ao estudo de prevalência, foram avaliados quatro pacientes com GPA para realizar o ECR, todos atendendo os critérios de elegibilidades e em seguimento ambulatorial.

Todos os pacientes eram do sexo feminino, com idade mediana de 44 anos e IMC mediano de 27 kg/m². Todas as pacientes concluíram o ensino médio e estavam fora de atividade de doença. Já com relação ao nível de atividade física, 50% das pacientes apresentavam baixo nível de atividade física (**Tabela 19**).

Tabela 19. Dados demográficos, socioeconômicos e status da doença de pacientes com granulomatose com poliangiíte pré-intervenção

	GPA (n = 4)
Idade (anos)	44,0 (39,5 - 48,7)
IMC (kg/m ²)	26,8 (25,6 – 28,7)
Sexo (feminino) (%)	4 (100)
Etnia (branca) (%)	3 (75,0)
Estado civil (casado) (%)	2 (50,0)
Escolaridade	
Ensino fundamental	
Ensino médio	4 (100)
Ensino superior incompleto	0
Ensino superior completo	0
Status de doença	
Atividade de doença (%)	0
Reagentes de fase aguda	
VHS (mm/1 ^a hora)	10,5 (5,5 – 21,2)
PCR (mg/L)	4,4 (1,4 – 7,6)
Atividade física	
Baixa (%)	2 (50,0)
Moderada (%)	2 (50,0)
Alta (%)	0
Equivalente metabólico (MET-min/semana)	507 (281 – 826)
Tempo sedentário (horas/dia)	5,7 (5,4 - 6,1)

Legendas: GPA: granulomatose com poliangiíte; PCR: proteína C-reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

Com relação ao tratamento medicamentoso, 75% das pacientes estavam em uso de prednisona, assim como de imunossupressores ou (**Tabela 20**).

Tabela 20. Tratamento medicamentoso dos pacientes com granulomatose com poliangiíte pré-intervenção

	GPA (n = 4)
Prednisona	
Uso atual (%)	3 (75,0)
Dose (mg/dia)	12,5 (3,7 - 20,0)
Imunossupressores/imunobiológicos	
Uso atual de um ou mais (%)	3 (75,0)
Azatioprina (%)	1 (25,0)
Metotrexato (%)	1 (25,0)
Infliximabe (%)	0
Rituximabe (%)	2 (50,0)
Outros (%)	1(25,0)

Legenda: GPA: granulomatose com poliangiíte.

A **Tabela 21** mostra as comorbidades e valores de lipoproteínas das quatro pacientes com GPA

Tabela 21. Comorbidades e valores de lipoproteínas de pacientes com granulomatose com poliangiíte pré-intervenção

	GPA (n = 4)
Dislipidemia (%)	1 (25,0)
Hipertensão arterial sistêmica (%)	1 (25,0)
Diabetes mellitus (%)	2 (50,0)
Obesidade	1 (25,0)
Colesterol total (mg/dL)	201 (193 – 206)
Triglicérides (mg/dL)	116 (104 – 129)
Lipoproteínas de alta densidade (mg/dL)	49 (49 – 52)
Lipoproteínas de baixa densidade (mg/dL)	126 (120 – 132)

Legendas: GPA: granulomatose com poliangiíte.

Tabela 22. Atividade da vida diária, fadiga crônica, dor, qualidade do sono e escalas visuais analógicas de pacientes com granulomatose com poliangiíte pré-intervenção

	GPA (n = 4)
HAQ (0.00-3.00)	0,56 (0,31 - 0,75)
Fadiga crônica	
FSS escore (0-63)	47,5 (41,0 – 49,7)
MFIS- escore total (0-84)	48,0 (41,7 – 52,2)
MFIS- D. físico (0-36)	22,5 (19,7 - 24,2)
MFIS- D. cognitivo (0-40)	20,5 (18,2 - 22,5)
MFIS- D. psicossocial (0-8)	4,0 (3,7 – 4,5)
Escala visual analógica	
Fadiga (0-10)	6,5 (6,0 – 7,2)
Dor (0-10)	5,0 (1,5 - 8,0)
Índice de qualidade do sono de Pittsburgh	
Escore global (0-21)	10,5 (6,7 - 14,2)
Classificação de qualidade do sono	
Bom (%)	1 (25,0)
Ruim (%)	1 (25,0)
Distúrbio do sono (%)	2 (50,0)
Questionário de dor de McGill	
Escore total (0-78)	11,5 (7,5 – 16,7)
Escore sensorial (0-42)	6,0 (4,5 – 8,5)
Escore afetivo (0-14)	1,0 (0,0 – 3,0)
Escore avaliativo (0-5)	2,0 (1,5 - 2,0)
Escore miscelânea (0-17)	3,0 (1,5 – 4,0)

Legendas: FSS: Escala de gravidade de fadiga; GPA: granulomatose com poliangiíte; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MFIS: Escala modificada de impacto de fadiga.

As pacientes apresentaram escore de fadiga com a presença de fadiga crônica em ambos os questionários FSS e MFIS. Além disso, apresentaram uma fadiga crônica mediana de 6 pontos e dor mediana de 5 pontos (**Tabela 22**).

Duas pacientes apresentaram distúrbios do sono. O escore total de dor no questionário de dor de McGill foi de 11,5 pontos medianos.

Tabela 23. Dados cardiopulmonares, composição corporal, força e função de pacientes com granulomatose com poliangiíte pré-intervenção

GPA (n = 4)	
Capacidade/potência aeróbia	
VO ₂ no limiar anaeróbico-LV1 (mL/kg/min)	13,9 (12,3 – 15,03)
FC no limiar anaeróbico (bpm)	126,5 (114,2 – 137,5)
VO ₂ no PCRe-LV2 (mL/kg/min)	16,1 (14,6 – 17,4)
FC no PCRes (bpm)	138,0 (124,2 – 150,5)
Pico de VO ₂ (mL/kg/min)	18,7 (16,3 – 21,0)
FC máxima (bpm)	162,0 (148,2 – 172,2)
Tempo até a exaustão (min)	8,5 (7,9 – 9,7)
Coeficiente respiratório	1,1 (1,1 – 1,2)
Composição corporal	
Massa corporal (kg)	67,1 (60,5 – 74,9)
Estatura (m)	1,6 (1,5 - 1,6)
Massa magra(kg)	20,4 (19,9 - 22,1)
Massa gorda (kg)	25,1 (22,8 - 31,1)
Porcentagem de massa gorda (%)	41,0 (38,1 - 43,5)
...Hidratação corporal (l)	27,7 (27,1 – 29,8)
Taxa metabólica (kcal)	1188 (1169 - 1249)
Relação cintura-quadril (cm)	0,9 (0,9 - 0,9)
Força e função	
Teste de preensão palmar- dir. (kgf)	22,5 (22,0 – 23,5)
...Teste de sentar e levantar (rep)	11,5 (9,2 – 12,0)
Teste de levantar e caminhar (s)	6,6 (6,4 - 7,6)

Legendas: bpm: batimentos por minuto; FC: frequência cardíaca; rep: repetições; GPA: granulomatose com poliangiíte; LV: limiar ventilatório; PCRes: ponto de compensação respiratório; VO₂: volume de oxigênio

As pacientes apresentaram pico de VO₂ mediano de 18,7 (16,3 – 21,0) (mL/kg/min), este considerado muito baixo para faixa etária, apresentaram 41% de gordura mediano e apresentaram força de preensão palmar mediana de 22,5 (22,0 – 23,5) kg (**Tabela 23**).

Das pacientes avaliadas, duas concluíram o protocolo do ECR. As demais relataram dificuldades associadas às suas atividades laborais, o que impossibilitou sua participação.

4.6. Resultados do ensaio clínico randomizado de paciente com arterite de Takayasu

As pacientes randomizadas em ambos os grupos apresentaram equilíbrio quanto ao IMC, à idade e ao tempo de doença. No grupo TAK-tDCS, 40% das pacientes declararam ser da etnia branca, em comparação com 50% observadas no grupo TAK-*sham*. De forma semelhante, 40% das pacientes do grupo TAK-tDCS eram casadas, em comparação com 50% no grupo TAK-*sham*. Ademais, nenhuma das pacientes apresentou atividade da doença. Já com relação a classificação angiográfica, a maioria foi categorizada como tipos Hata IV e V (**Tabela 24**).

Tabela 24. Dados demográficos, socioeconômicos e status da doença de pacientes com arterite de Takayasu nos grupos *sham* e tDCS

	TAK-tDCS (n = 5)	TAK-sham (n = 4)	P
Idade (anos)	47,0 (42,0 – 49,0)	39.5 (35.7 – 43.5)	0,413
Tempo de doença (anos)	17,0 (7,0 – 21,0)	8,0 (5,5 - 13,0)	0,389
IMC (kg/m ²)	30,3 (21,9 – 30,9)	31,8 (29,7 – 35,5)	0,556
Sexo feminino (%)	5 (100)	4 (100)	>0,999
Etnia branca (%)	2 (40,0)	2 (50,0)	>0,999
Estado civil casado (%)	2 (40,0)	2 (50,0)	>0,999
Escolaridade			
Ensino fundamental	1 (20,0)	0	>0,999
Ensino médio	2 (40,0)	1 (25,0)	>0,999
Ensino superior incompleto	1 (20,0)	2 (50,0)	0,812
Ensino superior completo	1 (20,0)	1 (25,0)	> 0,999
Status de doença			
Atividade da doença	0	0	>0,999
Classificação angiográfica			
Hata I	0	1 (25,0)	0,906
Hata IIa	2 (40,0)	0	0,530
Hata IIb	0	0	>0,999
Hata III	0	0	>0,999
Hata IV	1 (20,0)	2 (50,0)	0,812
Hata V	2 (40,0)	1 (25,0)	>0,999
Reagentes de fase aguda			
VHS (mm/1 ^a hora)	6,0 (4,7 – 9,0)	16,0 (13,7 – 19,0)	0,082
PCR (mg/L)	0,8 (0,6 – 2,8)	3,2 (2,4 – 3,8)	0,468
Atividade física			
Baixa (%)	3 (60,0)	3 (75,0)	>0,999
Moderada (%)	2 (40,0)	0	0,530
Alta (%)	0	1 (25,0)	0,907
Equivalente metabólico (MET-min/semana)	672 (462 – 1596)	1193 (435 – 3124)	0,556
Tempo sedentário (horas/dia)	6,0 (3,0 – 6,0)	3,5 (2,6 – 5,5)	>0,999

Legendas: IMC: índice de massa corporal; MET: Equivalente metabólico; PCR: proteína C-reativa; *sham*: placebo do tDCS; TAK: arterite de Takayasu; tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua; VHS: velocidade de hemossedimentação

Com relação ao tratamento medicamentoso, apenas uma paciente estava em uso de prednisona, paciente do grupo TAK-tDCS. Pouco mais da metade das pacientes do grupo tDCS estavam em uso de imunossupressores, sendo o uso de azatioprina mais prevalente, em contrapartida no grupo TAK-*sham*, somente uma paciente estava em uso de imunossupressor (**Tabela 25**).

Tabela 25. Tratamento medicamentoso dos pacientes com arterite de Takayasu nos grupos *sham* e tDCS

	TAK-tDCS (n = 5)	TAK- <i>sham</i> (n = 4)	P
Prednisona			
Uso atual (%)	1 (20,0)	0	>0,999
Dose (mg/dia)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	>0,999
Imunossupressores/biológicos			
Uso atual de um ou mais (%)	3 (60,0)	1 (25,0)	0,524
Azatioprina (%)	2 (40,0)	0	0,444
Metotrexato (%)	0	1 (25,0)	0,444
Infliximabe (%)	1 (20,0)	0	>0,999
Rituximabe (%)	0	0	>0,999
Outros (%)	1 (20,0)	0	>0,999

Legendas: TAK: arterite de Takayasu; tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua

Em relação às comorbidades, a maioria dos pacientes apresentava hipertensão arterial sistêmica, com prevalências de 60% no grupo TAK-tDCS e 100% no grupo TAK-*sham*. Apenas uma paciente do grupo TAK-tDCS apresentava diabetes mellitus, enquanto a frequência de obesidade foi de 60% e 50%, respectivamente, nos grupos TAK-tDCS e TAK-*sham*. Assim como as comorbidades anteriormente descritas, a prevalência de dislipidemia mostrou-se semelhante entre os grupos (**Tabela 26**).

Tabela 26. Perfil cardiometabólico de pacientes arterite de Takayasu nos grupos *sham* e tDCS

	TAK-tDCS (n = 5)	TAK-<i>sham</i> (n = 4)	P
Hipertensão arterial sistêmica (%)	3 (60,0)	4 (100)	0,444
Diabetes mellitus (%)	1 (20,0)	0	>0,999
Obesidade	3 (60,0)	2 (50,0)	>0,999
Dislipidemia (%)	2 (40,0)	1 (25,0)	>0,999
Colesterol total (mg/dL)	168 (165 – 172)	126 (115 – 145)	0,400
Triglicérides (mg/dL)	98 (87 – 240)	131 (115 – 134)	>0,999
HDL (mg/dL)	49 (48 – 57)	42 (37 – 48)	0,229
LDL (mg/dL)	99 (91 – 102)	58 (55 – 73)	0,400

Legendas: HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; *sham*: placebo do tDCS; TAK: arterite de Takayasu; tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

O teste ergoespirométrico em esteira foi realizado em ambos os grupos, pré e pós ECR.

No grupo TAK-*sham*, o limiar anaeróbio foi de 13,0 (12,0 - 14,1) mL/kg/min no pré-ECR e 15,0 (13,9 - 15,7) mL/kg/min pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, o limiar anaeróbio foi de 11,7 (11,1 - 16,1) mL/kg/min no pré-ECR e 19,9 (17,1 - 20,0) mL/kg/min pós-ECR. Não houve diferença significativa intra e entre os grupos para o limiar anaeróbio ($P > 0,05$), conforme **Figura 9C**.

Quanto à frequência cardíaca no limiar anaeróbio, no grupo TAK-*sham*, os valores foram de 124,5 (118,5 - 129,7) bpm no pré-ECR e 137,0 (124,0 - 141,2) bpm pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, a frequência foi de 124,0 (112,0 - 138,0) bpm no pré-ECR e 145,0 (140,5 - 145,0) bpm no pós-ECR. Não houve diferença significativa intra e entre os grupos para a frequência cardíaca ($P > 0,05$) (**Figura 9D**).

No ponto de compensação respiratória (PCRes), os valores de VO_2 no grupo TAK-*sham* foram de 13,4 (13,3 – 13,7) no pré-ECR e 14,8 (10,1 – 16,4) mL/kg/min no pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 14,4 (13,7 – 18,5) mL/kg/min no pré-ECR e 22,0 (20,5 – 22,7) mL/kg/min no pós-ECR. Houve diferença significativa com grande tamanho de efeito intra grupo no TAK-tDCS ($P = 0,024$; $\eta^2 = 0,962$), sem diferenças significativas intra grupo TAK-*sham* e entre os grupos ($P > 0,05$) (**Figura 9E**)

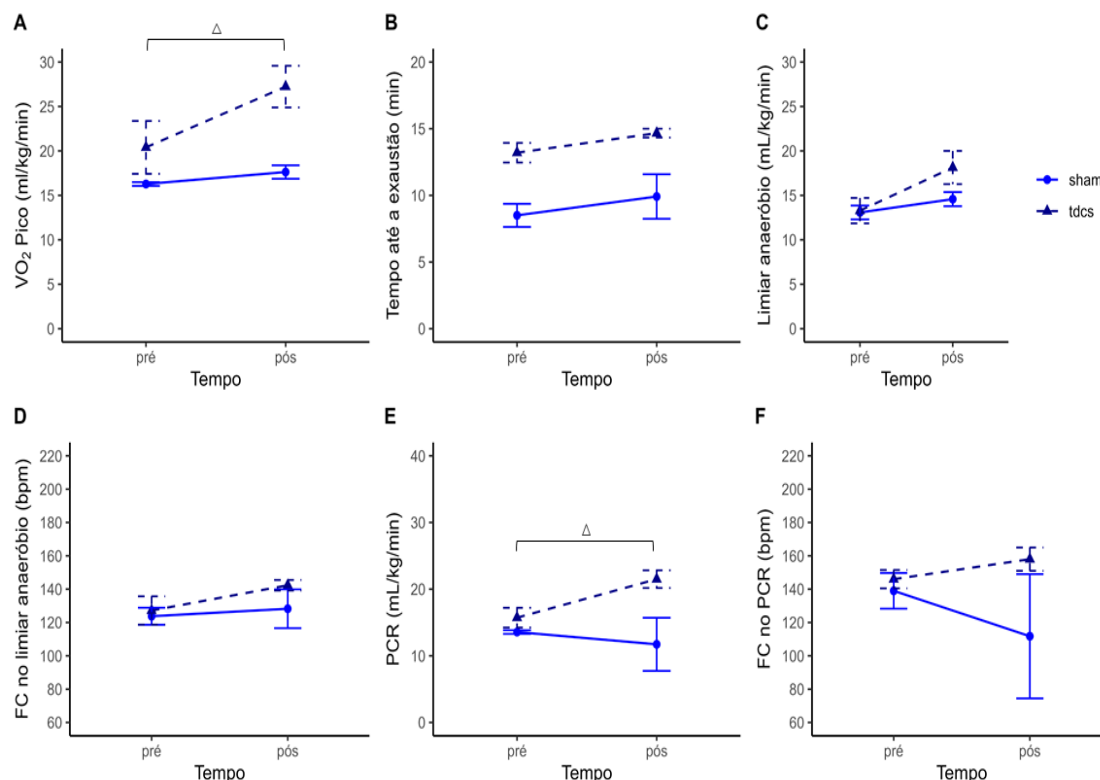
Quanto à FC no PCRes, no grupo TAK-*sham*, os valores foram de 140,0

(130,0 – 148,5) bpm no pré-ECR e 147,0 (108,7 -150,0) bpm pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 142,0 (138,0 – 151,0) bpm no pré-ECR vs. 151,0 (151,0 - 161,5) bpm pós-ECR, sem diferença significativa intra e entre os grupos ($P > 0,05$) (**Figura 9F**).

O tempo até a exaustão no grupo TAK-*sham* foi de 9,0 (8,2 – 9,2) min pré-ECR e 9,7 (7,6 – 11,9) min pós-ECR, e no grupo TAK-tDCS de 14,0 (12,0 – 14,0) min pré-ECR e 15,0 (14,5 - 15,0) min pós-ECR, respectivamente para os grupos, sem diferença significativa intra e entre os grupos ($P > 0,05$) (**Figura 9B**).

Por fim, o VO₂ pico do grupo TAK-*sham* foi de 16,2 (16,0 – 16,5) mL/kg/min no pré-ECR e 17,6 (16,6 – 18,6) mL/kg/min pós-ECR, e no grupo TAK-tDCS de 20,7 (16,8 – 21,6) mL/kg/min no pré-ECR e 25,3 (24,9 – 28,6) mL/kg/min pós-ECR, com diferença significativa e grande tamanho de efeito no intra grupo TAK-tDCS ($P = 0,035$; $\eta^2 = 0,942$), conforme **Figura 9A**.

Figura 9. Efeito do ECR na capacidade aeróbia dos pacientes com arterite de Takayasu nos grupos *sham* e tDCS



Legendas: bpm: batimentos por minuto; FC: frequência cardíaca; PCR: ponto de compensação respiratório; VO₂: volume de oxigênio consumido.

Δ: diferença significativa no grupo tDCS ($p < 0,05$).

No teste de sentar e levantar, o grupo TAK-*sham* apresentou valores de 12,0 (11,7 – 12,7) s no pré-ECR e 14,0 (13,2 – 14,0) s pós-ECR. Da mesma forma, o grupo TAK-tDCS apresentou valores de 13,0 (12,0 – 13,0) s no pré-ECR e 14,0 (12,0 – 15,2) s pós-ECR. Não foram observadas diferenças significativas, tanto entre os tempos quanto entre os grupos ($P > 0,05$).

No teste de levantar-se e caminhar, ambos os grupos não apresentaram diferenças significativas intra e entre os grupos ($P > 0,05$). No grupo TAK-*sham*, os valores foram de 7,1 (6,6 – 7,3) s pré-ECR e 6,7 (6,4 – 6,8) s pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 6,3 (5,9 – 6,3) s pré- vs. 6,5 (6,1 – 6,9) s pós-ECR.

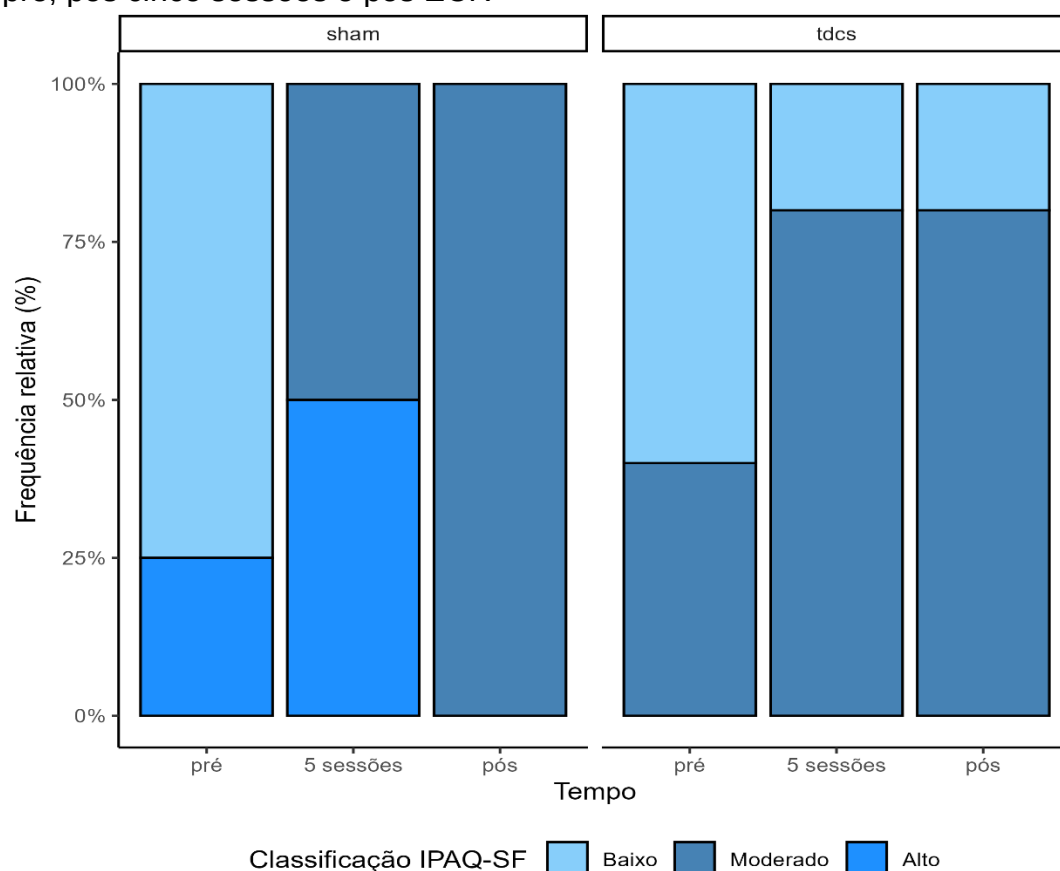
O teste de preensão palmar do grupo TAK-*sham* apresentou valores de 24,0 (21,5 - 32,0) kgf no pré-ECR e 23,0 (21,2 - 28,0) kgf no pós-ECR. No grupo TAK-tDCS apresentou 22,0 (19,0 – 22,0) kgf pré-ECR e 22,0 (19,2 – 26,2) kgf, não foram encontradas diferenças significativas intra e entre os grupos ($P > 0,05$).

As atividades da vida diária foram aferidas pelo HAQ foi realizada em três momentos: pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR. No grupo TAK-*sham*, os valores foram de 0,5 (0,4 - 0,6) no pré-ECR, 0,3 (0,2 – 0,6) pós- 5 sessões e 0,3 (0,2 – 0,4) pós-ECR, sem diferença significativa entre os tempos ($P > 0,05$). No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 0,8 (0,3 – 1,1) no pré-, 0,8 (0,3 – 0,9) pós- 5 sessões e 0,4 (0,3 – 0,5) pós-ECR, com diferença significativa entre os tempos pré-ECR e pós-ECR ($P = 0,023$; $\eta^2 = 0,934$).

Os valores de equivalente metabólico semanal no grupo TAK-*sham* foram de 1193 (435 – 3124) MET-min/semana, 3147 (1825 – 4257) MET-min/semana e 1863 (1360 – 2191) MET-min/semana, respectivamente, no pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 672 (462 – 1596) MET-min/semana, 695 (594 - 795) MET-min/semana e 1158 (996 – 1272) MET-min/semana no pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR ($P > 0,05$).

Com relação à classificação do nível de atividade física, 75% dos pacientes do grupo TAK-*sham* apresentaram baixo nível de atividade física e 25% apresentavam nível alto, pré-ECR. No grupo TAK-tDCS, 60% apresentaram baixo nível e 40% nível moderado. Pós- 5 sessões, no grupo TAK-*sham*, 50% apresentaram nível moderado e 50% nível alto. No grupo TAK-tDCS, 20% apresentaram baixo nível e 80% nível moderado. Por fim, pós-ECR, o grupo TAK-*sham* permaneceu com nível moderado de atividade física, enquanto no grupo TAK-tDCS, 20% apresentaram baixo nível e 80% nível moderado. Contudo, não foi observada diferença significativa entre os grupos no nível de atividade física ($P > 0,05$) - **Gráfico 1**.

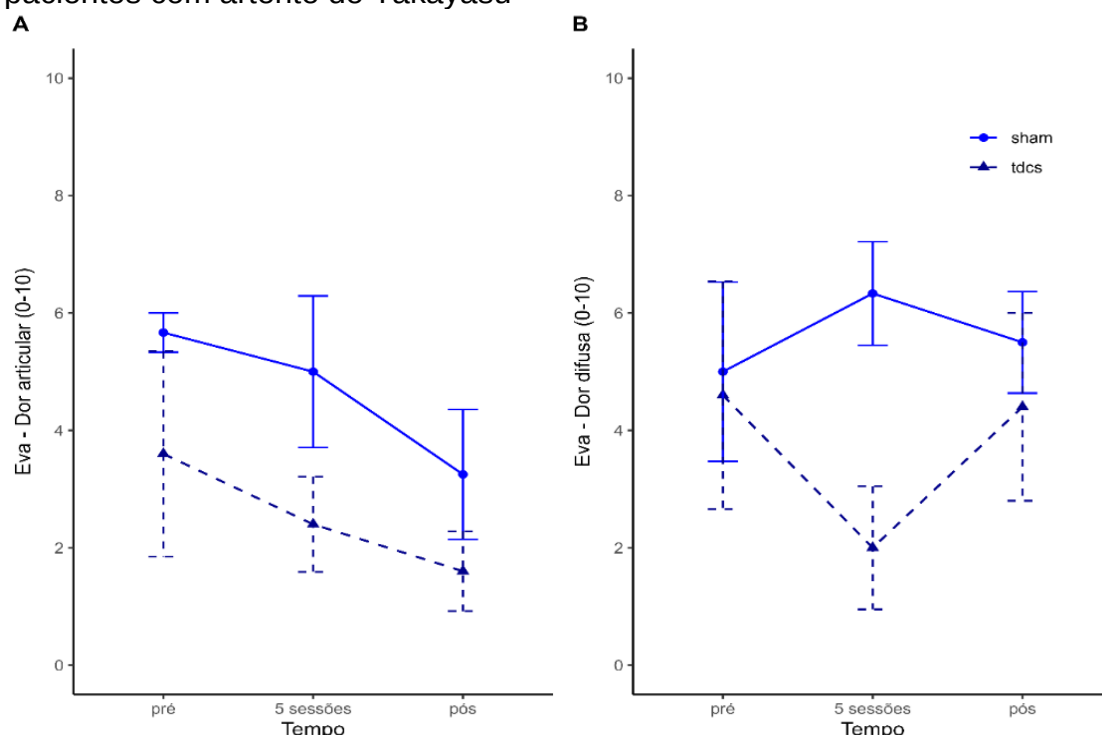
Gráfico 1. Classificação de nível de atividade física dos grupos *sham* e tDCS, pré, pós cinco sessões e pós ECR



Legendas: IPAQ-SF: Questionário Internacional de Atividade Física - Versão Curta; *sham*: simulação do tDCS (placebo); tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

Avaliamos a dor articular e difusa dos pacientes nos três momentos do estudo. As pacientes do grupo TAK-*sham* apresentaram dor articular (EVA) com pontuação de 6,0 (5,5 – 6,0) no pré-ECR, 5,0 (3,5 – 6,5) pós- 5 sessões e 4,0 (3,0 – 4,2) pós-ECR. No grupo TAK-tDCS as pontuações foram iguais no pré-ECR e no pós- 5 sessões do ECR apresentando 3,0 (1,0 – 4,0), e no pós-ECR, valor de 2,0 (0,0 – 3,0). Ambos os grupos não apresentaram diferenças nos tempos, além de não apresentar diferenças entre os grupos ($P > 0,05$) (Figura 10 A e B)

Figura 10. Escala visual analógica de dor articular e difusa durante o ECR de pacientes com arterite de Takayasu



Legendas: EVA: escala visual analógica; *sham*: simulação do tDCS (placebo); tDCS: Estimulação transcraniana por corrente contínua.

Adicionalmente, avaliamos a dor pelo questionário McGill e seus índices (sensorial, afetivo, avaliativo, miscelânea e escore total) nos tempos.

No escore total do índice de dor, o grupo TAK-*sham* apresentou valores de 28,0 (22,5 – 29,5) no pré-ECR, 19,0 (14,7 – 24,2) pós- 5 sessões e 13,0 (8,7 – 20,5) pós-ECR, sem diferenças significativas entre os tempos ($P > 0,05$). No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 23,0 (6,0 – 25,0) no pré-ECR, 21,0 (13,0 – 25,0) pós- 5 sessões e 28,0 (17,0 – 28,0) pós-ECR, também sem diferenças significativas entre os tempos ou entre os grupos ($P > 0,05$) (**Figura 11A**).

No índice sensorial, o grupo TAK-*sham* apresentou escore de 13,0 (9,7 - 15,2) no pré-ECR, 11,5 (8,5 – 14,5) no pós- 5 sessões e 7,0 (5,5 – 10,5) no pós-ECR, enquanto que no TAK-tDCS, foi de 14,0 (4,0 – 15,0) no pré-ECR, 15,0 (6,0 – 15,0) no pós- 5 sessões e 16,0 (11,0 – 20,0) pós-ECR. Em ambos os grupos não houveram diferença significativa entre os tempos ($P > 0,05$) (**Figura 11B**).

No índice afetivo, o grupo TAK-*sham* apresentou escores de 4,5 (2,5 – 6,5) no pré-ECR, 2,5 (1,0 – 4,5) pós- 5 sessões e 3,5 (1,0 – 6,0) pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, os escores foram de 2,0 (0,0 – 3,0) no pré-ECR, 2,0 (2,0 –

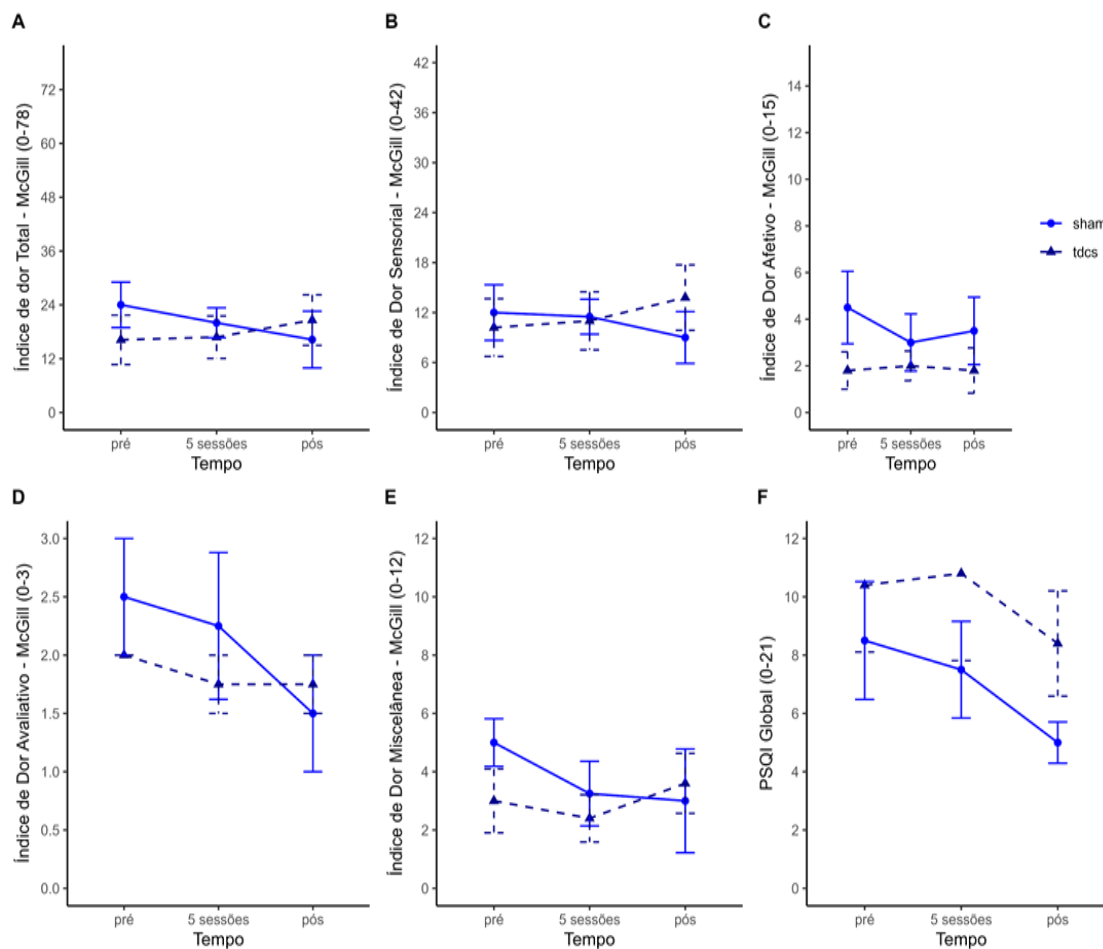
2,0) pós- 5 sessões e 1,0 (0,0 – 3,0) pós-ECR. Em ambos os grupos também não houve diferenças significativas entre os tempos ($P > 0,05$). (**Figura 11C**).

No índice avaliativo, o Grupo TAK-*sham* apresentou valores de 2,0 (2,0 – 2,5) no pré-ECR, 2,0 (1,7 – 2,5) pós- 5 sessões e 1,5 (1,2 – 1,7) pós-ECR, sem diferenças significativas entre os tempos ($P > 0,05$). No Grupo TAK-tDCS, os valores foram de 2,0 (2,0 – 2,0) no pré-ECR, 2,0 (1,7 – 2,0) pós 5 sessões e 2,0 (1,7 – 2,0) pós-ECR, sem diferenças significativas intra grupo ($P > 0,05$) ou entre os grupos ($P > 0,05$), conforme **Figura 11D**.

No índice miscelânea, o grupo TAK-*sham* apresentou valores de 5,0 (4,5 – 5,5) no pré-ECR, 4,0 (3,0 – 4,25) pós- 5 sessões e 2,0 (0,7 – 4,2) pós-ECR, sem diferenças significativas entre os tempos ($P > 0,05$). No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 2,0 (2,0 – 5,0) no pré-ECR, 2,0 (2,0 – 3,0) pós- 5 sessões e 4,0 (3,0 – 5,0) pós-ECR, também sem diferenças significativas entre os tempos ou entre os grupos ($P > 0,05$) (**Figura 11E**).

Avaliamos também a qualidade do sono O grupo TAK-*sham* apresentou escores de 7,5 (5,7 – 10,2) no pré-ECR, 6,5 (5,0 – 9,0) pós- 5 sessões e 4,5 (4,0 – 5,5) pós-ECR, sem diferenças significativas entre os tempos ($P > 0,05$). No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 9,0 (6,0 – 13,0) no pré-ECR, 8,0 (5,0 – 18,0) pós- 5 sessões e 8,0 (5,0 – 12,0) pós-ECR, também sem diferenças significativas entre os tempos ou entre os grupos ($P > 0,05$), conforme **Figura 11F**

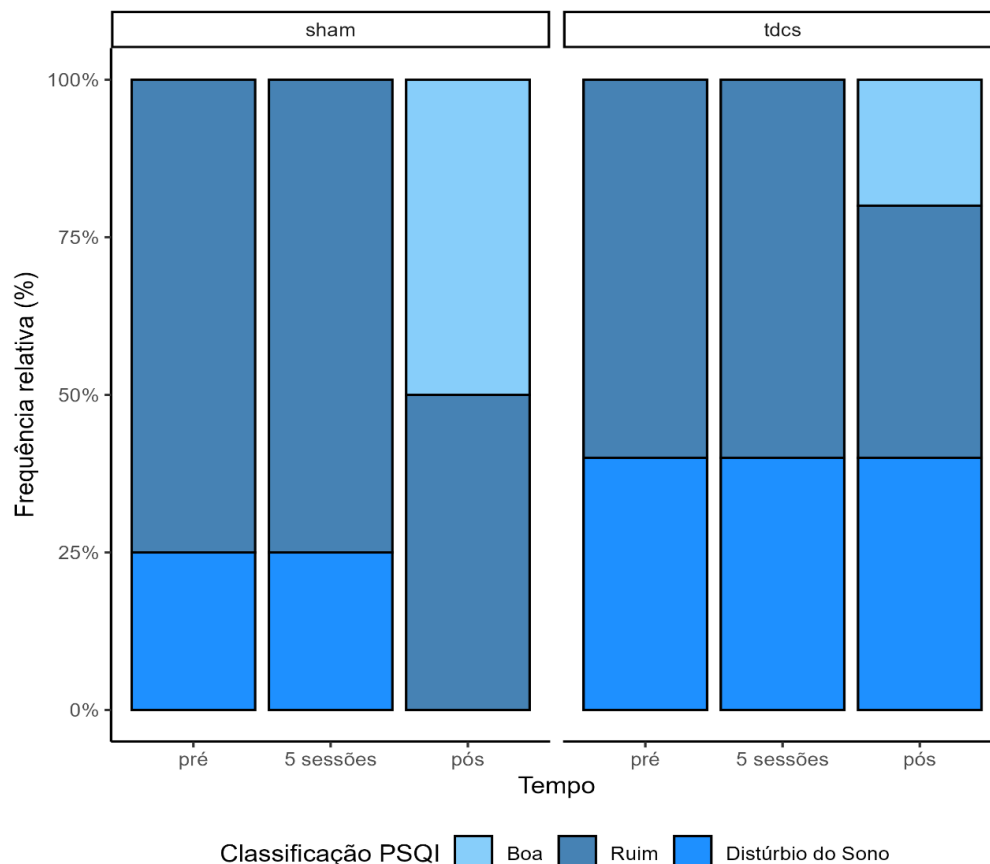
Figura 11. Efeitos do ECR na dor e sono de pacientes com arterite de Takayasu nos grupos *sham* e tDCS



Legendas: PSQI: índice de qualidade do sono de Pittsburgh; *sham*: simulação do tDCS (placebo); tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

A qualidade do sono foi classificada pelo PSQI em três níveis: boa, ruim e distúrbio do sono. No grupo TAK-*sham*, 75% dos pacientes apresentaram sono ruim e 25% distúrbio do sono, pré-ECR. No grupo TAK-tDCS, 60% apresentaram sono ruim e 40% distúrbio do sono. Pós- 5 sessões, ambos os grupos não apresentaram alterações. No pós-ECR, 50% do grupo TAK-*sham* apresentou sono bom e 50% ruim, enquanto no grupo TAK-tDCS, 20% apresentou sono bom, 40% ruim e 40% distúrbio do sono. Não houve diferenças significativas entre os grupos ($P > 0,05$) - **Gráfico 2**.

Gráfico 2. Classificação da qualidade do sono dos grupos *sham* e tDCS, pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR



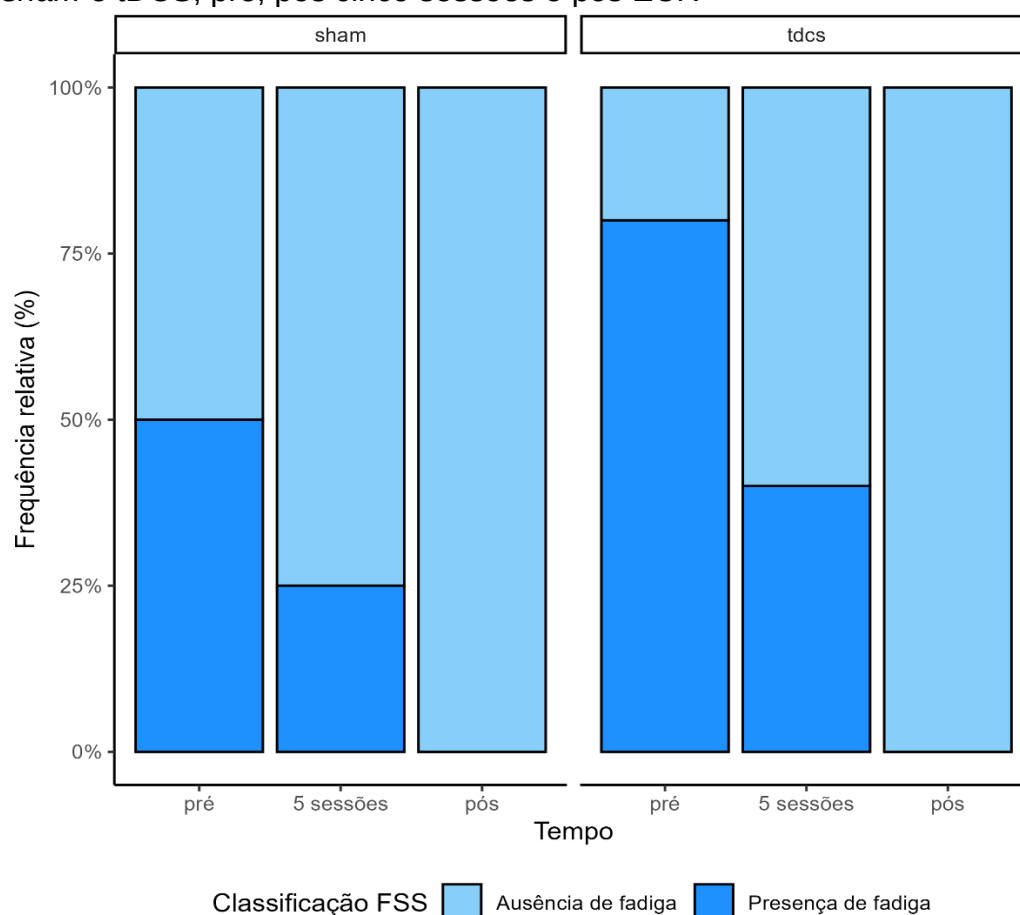
Legendas: PSQI: índice de qualidade do sono de Pittsburgh; *sham*: simulação do tDCS (placebo); tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

Avaliamos os efeitos do ECR na fadiga crônica. No grupo TAK-*sham*, os escores do FSS foram de 36,0 (27,2 – 42,2) no pré-ECR, 29,5 (28,7 – 31,7) pós- 5 sessões e 21,0 (17,7 – 25,7) pós-ECR, sem diferenças estatisticamente significativas entre os tempos avaliados ($P > 0,05$). No grupo TAK-tDCS, os escores foram de 46,0 (36,0 – 47,0) no pré-ECR, 25,0 (22,0 – 38,0) pós- 5 sessões e 20,0 (13,0 – 26,0) no pós-ECR, com redução significativa entre o período pré-ECR e o pós 5 sessões ($P = 0,047$; $\eta^2 = 0,917$), bem como entre o período pré-ECR e o pós-ECR ($P = 0,002$; $\eta^2 = 0,960$), ambas com grande tamanho de efeito. Entretanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($P > 0,05$) (**Figura 12A**).

Classificamos, ainda, a presença/ausência de fadiga crônica entre os dois grupos em todos os tempos. No grupo TAK-*sham*, 50% dos pacientes apresentavam pré-ECR, enquanto no grupo TAK-tDCS, 80% apresentavam fadiga. Pós- 5 sessões, 25% dos pacientes do grupo TAK-*sham* ainda

apresentavam fadiga, comparado a 40% no grupo TAK-tDCS. No pós-ECR, nenhum paciente de ambos os grupos estava classificado com presença de fadiga. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas intra ou entre os grupos ($P > 0,05$) - **Gráfico 3**.

Gráfico 3. Classificação da presença de fadiga a partir do FSS dos grupos *sham* e tDCS, pré, pós cinco sessões e pós ECR



Legendas: FSS: escala de gravidade de fadiga; *sham*: simulação do tDCS (placebo); tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

Avaliamos a fadiga crônica a partir do questionário MFIS, apresentando seu escore total e os domínios (físico, cognitivo, psicossocial).

O escore total do MFIS apresentou no grupo TAK-*sham*, de 45,0 (37,7 – 52,0) no pré-ECR, 35,0 (31,7 – 43,2) pós- 5 sessões e 31,5 (24,2 – 37,0) pós-ECR, sem diferença entre os tempos ($P > 0,05$). No grupo TAK-tDCS, os valores foram 41,0 (39,0 – 43,0) no pré-ECR, 30,0 (26,0 – 48,0) pós- 5 sessões e 25,0 (17,0 – 28,0) pós-ECR, apresentando diferença entre o tempo pré-ECR e pós-ECR ($P = 0,047$; $\eta^2 = 0,916$) (**Figura 12B**).

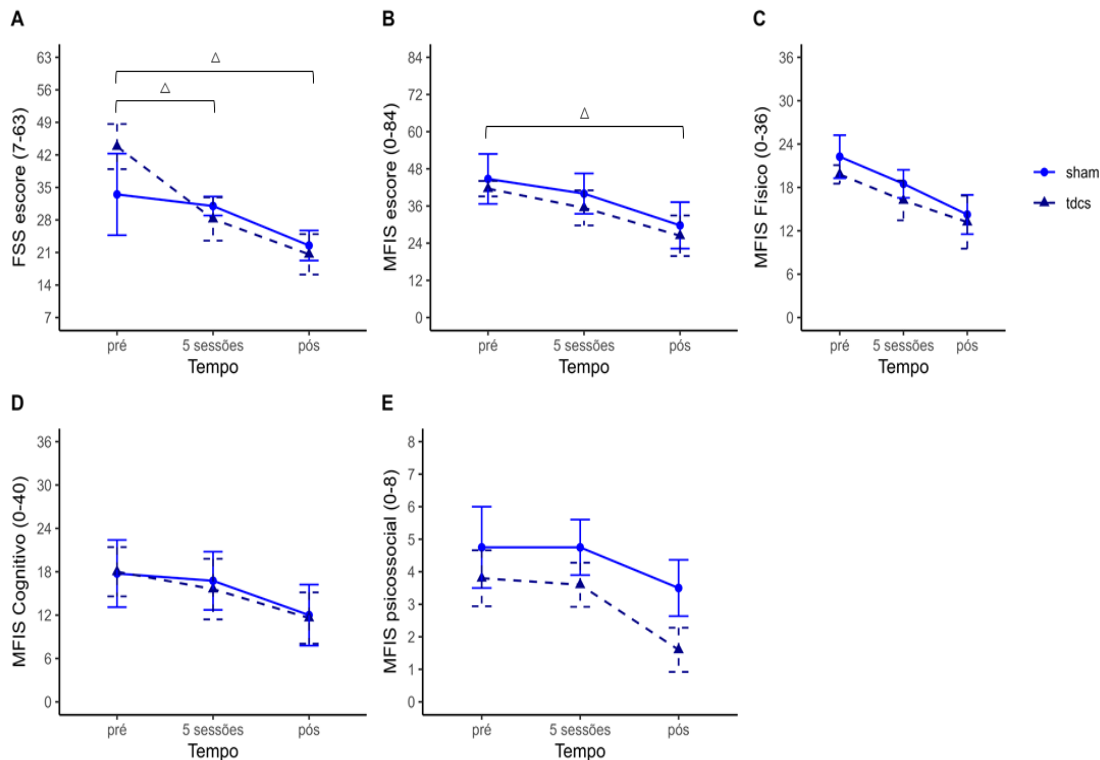
No domínio físico do MFIS, os valores no grupo TAK-*sham* foram de 20,0

(18,7 – 23,5) no pré-ECR, 17,5 (16,5 – 19,3) pós- 5 sessões e 15,0 (12,2 – 17,0) pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 20,0 (18,0 – 22,0) no pré-ECR, 17,0 (14,0 – 20,0) pós- 5 sessões e 12,0 (7,0 – 13,0) pós-ECR. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tempos avaliados nem entre os grupos ($P > 0,05$) - **Figura 12C**.

No domínio cognitivo, os valores no grupo TAK-*sham* foram de 19,0 (12,7 – 24,0) no pré-ECR, 14,5 (11,5 – 19,7) pós- 5 sessões e 13,5 (7,7 – 17,7) pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, os valores foram de 20,0 (19,0 – 21,0) no pré-ECR, 19,0 (9,0 – 21,0) pós- 5 sessões e 11,0 (9,0 – 19,0) pós-ECR. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tempos e entre os grupos ($P > 0,05$) - **Figura 12D**.

Ademais, no domínio psicossocial, o grupo TAK-*sham* apresentou 6,0 (4,7 – 6,0) no pré-ECR, 4,5 (3,7 – 5,5) pós- 5 sessões e 3,0 (2,7 – 3,7) pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, os valores foram 3,0 (3,0 – 4,0) no pré-ECR, 3,0 (3,0 – 4,0) pós- 5 sessões e 1,0 (1,0 – 2,0) pós-ECR. Não foram encontradas diferenças nos tempos e entre os grupos ($P > 0,05$) - **Figura 12E**.

Figura 12. Efeitos do ECR na fadiga crônica dos pacientes com arterite de Takayasu nos grupos *sham* e tDCS

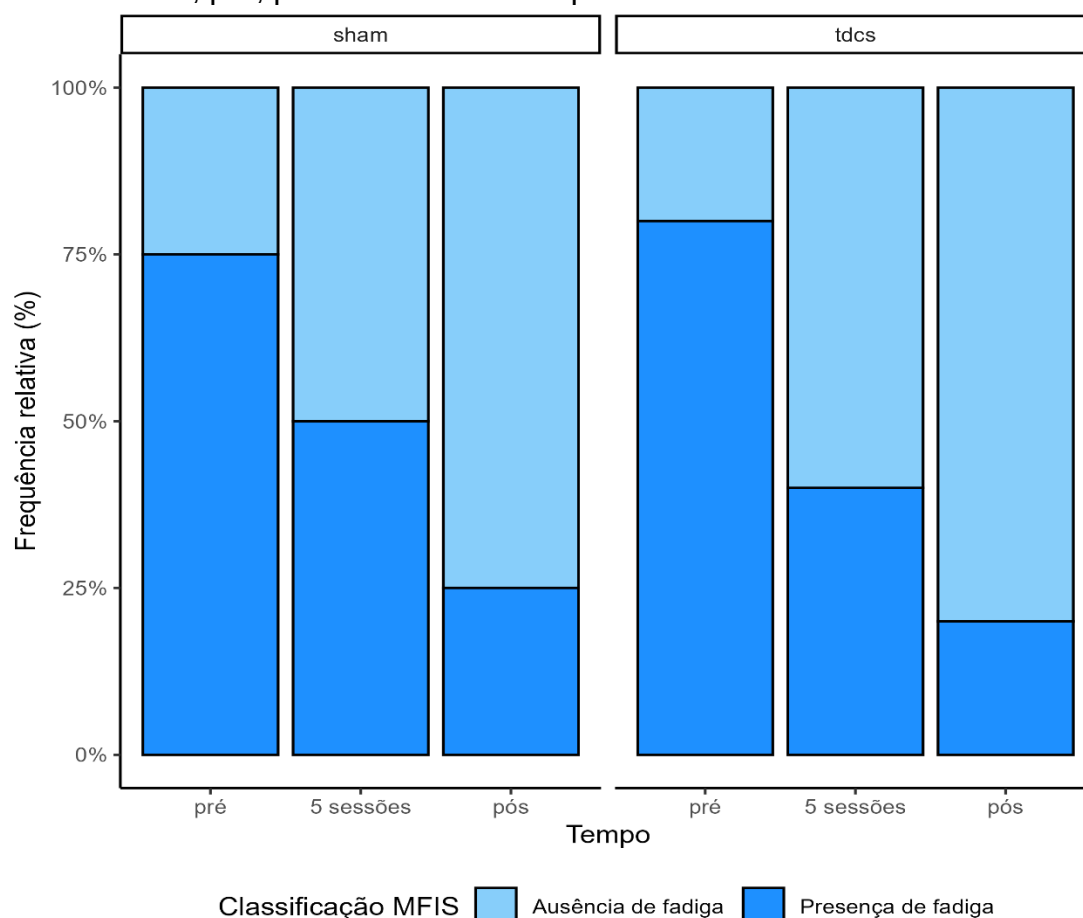


Legendas: FSS: escala de gravidade de fadiga; MFIS: escala modificada de intensidade de fadiga;

Δ : diferença significativa no grupo tDCS ($p < 0,05$);

Adicionalmente, avaliamos a presença/ausência de fadiga crônica (MFIS score ≥ 38 pontos) entre os dois grupos em todos os tempos. No pré-ECR, o grupo TAK-*sham* apresentou 75% de presença de fadiga, enquanto o grupo TAK-tDCS apresentou 80%. Pós- 5 sessões, 50% do grupo TAK-*sham* e 40% do grupo TAK-tDCS apresentaram fadiga. No pós-ECR, 25% do grupo TAK-*sham* e 20% do grupo TAK-tDCS apresentaram fadiga. Não foram encontradas diferenças significativas na frequência de presença de fadiga entre os tempos e entre os grupos ($P > 0,05$) (**Gráfico 4**).

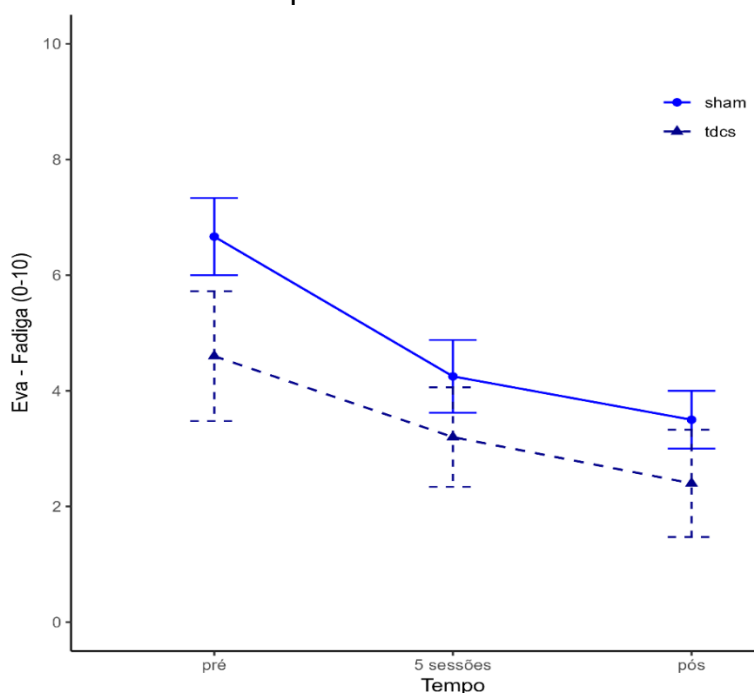
Gráfico 4. Classificação da presença de fadiga a partir do MFIS dos grupos *sham* e tDCS, pré, pós cinco sessões e pós ECR



Legendas: MFIS: escala modificada de impacto da fadiga; *sham*: simulação do tDCS (placebo); tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

Contudo, avaliamos também a fadiga a partir de uma EVA, em que o grupo TAK-*sham* apresentou 6,0 (6,0- 7,0) no pré-ECR, 4,0 (3,7 – 4,5) pós- 5 sessões e 4,0 (3,5 – 4,0) pós-ECR. No grupo TAK-tDCS, o valor pré-ECR foi de 5,0 (4,0 -5,0), 3,0 (2,0 – 4,0) pós- 5 sessões e 2,0 (1,0 -4,0) pós-ECR. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ou tempos avaliados ($P > 0,05$) - **Gráfico 5**.

Gráfico 5. Escala visual analógica de fadiga crônica dos grupos *sham* e tDCS, pré-, pós- cinco sessões e pós-ECR



Legendas: EVA: escala visual analógica; *sham*: simulação do tDCS (placebo); tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua.

Com relação aos efeitos adversos do ECR, cinco pacientes apresentaram efeitos adversos leves, sendo quatro participantes do grupo TAK-tDCS e um do grupo TAK-*sham*. No grupo TAK-tDCS, os pacientes apresentaram prurido ($n = 1$), cefaleia ($n = 3$) e sonolência ($n = 2$). No grupo TAK-*sham* o mesmo paciente apresentou cefaleia e sonolência ($n = 1$). Os efeitos adversos, autolimitados, foram relatados entre a primeira e a terceira sessões e cessaram até o final das respectivas sessões.

Todos os pacientes que iniciaram o ECR concluíram, apresentando 100% de adesão.

4.7. Resultados do ensaio clínico randomizado de paciente com granulomatose com poliangiíte

4.7.1. Paciente GPA-*sham*

Trata-se de uma paciente do sexo feminino, branca, 57 anos, com IMC de 26,5 kg/m², sem atividade da doença e em uso de prednisona 5 mg/dia e rituximabe 2g/semestral. A paciente apresentava também quadro de ansiedade controlada com fluoxetina 20 mg/dia. A análise da composição corporal revelou 41% de gordura corporal, com pressão arterial de repouso de 120x70 mmHg e frequência cardíaca de 73 bpm.

Os níveis de equivalente metabólico semanal foram de 693,0 MET-min/semana, 655,0 MET-min/semana e 160,0 MET-min/semana, respectivamente, no pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR. Esses valores correspondem a uma diminuição de 5,5% do pré-ECR para os pós- 5 sessões, uma redução de 75,6% do pós- 5 sessões para o pós-ECR, e uma diminuição geral de 76,9% do pré- até o pós-ECR.

O tempo sedentário reduziu de 5,5 horas no pré-ECR para 3,5 horas pós- 5 sessões, e 3,0 horas no pós-ECR, representando uma redução de 35,5% entre o pré-ECR e o pós- 5 sessões, uma redução de 15,4% entre o pós- 5 sessões e o pós-ECR, contabilizando uma redução total de 45,4% entre pré e pós ECR.

No teste de sentar e levantar a paciente apresentou 15 repetições no pré-ECR e 12 repetições no pós-ECR, representando uma diminuição de 20% no desempenho. No teste de levantar e caminhar apresentou redução do tempo, com tempos de 6,9 s no pré-ECR e 6,3 s no pós-ECR, refletindo uma melhoria de 8,1%. A força de preensão palmar permaneceu estável em 22 kgf tanto no pré-ECR quanto no pós-ECR.

Os escores do HAQ foram 0,78 no pré-ECR, 0,67 no pós- 5 sessões e 0,78 no pós-ECR, indicando uma melhora de 14,1% entre o pré-ECR e o pós- 5 sessões, seguida por uma piora de 16,4% entre o pós- 5 sessões e o pós-ECR, resultando em nenhuma alteração geral nas atividades de vida diária.

A qualidade do sono apresentou escores de 7,0 no pré-ECR, 5,0 no pós- 5 sessões e 7,0 no pós-ECR. Embora tenha sido observada uma melhora entre

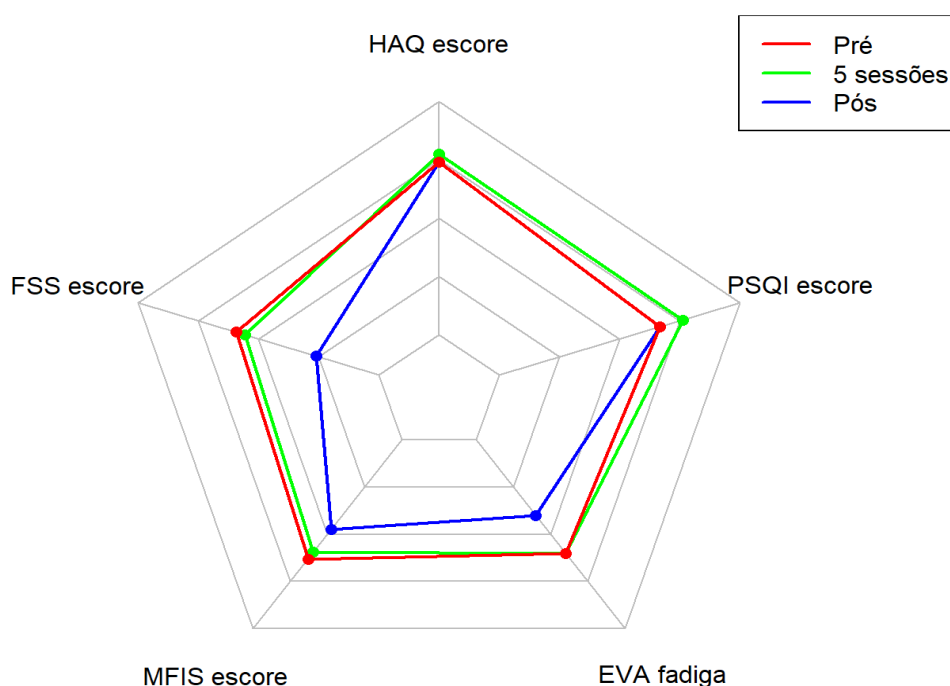
o pré-ECR e o pós- 5 sessões, houve um agravamento de 40% entre no pós- 5 sessões e o pós-ECR, resultando em nenhuma diferença geral entre os escores pré- e pós-ECR.

A fadiga foi avaliada por três diferentes métricas em três momentos. Especificamente, os escores da escala EVA de fadiga foram 6,0 no pré-ECR, 4,0 no pós- 5 sessões e 4,0 no pós-ECR. Observou-se uma melhora de 33,3% entre o pré-ECR e o pós- 5 sessões, sem alterações adicionais no pós-ECR, mantendo uma melhoria geral de 33,3%.

Os escores do FSS foram de 49,0 no pré-ECR, 33,0 no pós- 5 sessões e 31,0 no pós-ECR, indicando uma melhora de 32,6% entre o pré-ECR e o pós- 5 sessões, com um adicional de 6,0% no pós-ECR, resultando em uma melhoria total de 36,7%.

Os escores do MFIS foram de 44,0 no pré-ECR, 34,0 no pós- 5 sessões e 31,0 no pós-ECR, demonstrando uma melhora de 22,7% pós- 5 sessões, seguida por um adicional de 8,8% no pós-ECR, totalizando uma melhoria de 29,5% (**Gráfico 6**).

Gráfico 6. Gráfico de radar da fadiga, atividades da vida diárias e qualidade do sono da paciente do GPA-sham.



Legendas: EVA: escala visual analógica; FSS: escala de gravidade da fadiga; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MFIS: escala modificada de impacto da fadiga; PSQI: índice de qualidade do sono de Pittsburgh.

No teste ergoespirométrico, a paciente *sham* apresentou um VO_2 pico de 17,2 mL/kg/min no período pré-ECR, aumentando para 20,9 mL/kg/min no pós-ECR, correspondendo a uma melhora de 21,5%. O tempo até a exaustão aumentou de 9 min para 15 min, refletindo um incremento de 66,7%. Por fim, a frequência cardíaca máxima elevou-se de 128 bpm para 141 bpm, representando um aumento de 10,2%.

4.7.2. Paciente GPA-tDCS

Trata-se de uma paciente do sexo feminino, 42 anos, sem a doença ativa, em uso de prednisona 20 mg/dia e rituximabe 2g/semestral. Apresenta IMC de 23,4 kg/m², com um percentual de gordura corporal de 35,2%. A pressão arterial sistêmica era de 130x90 mmHg, e a frequência cardíaca de repouso de 69 bpm. A paciente apresentava diabetes mellitus tipo 2, em uso de metformina.

Pré-ECR, o METs de 320 METs-min/semana, aumentando para 933 MET-min/semana pós- 5 sessões e 1626 MET-min/semana pós-ECR. Isso representa uma melhora de 191,6% entre o pré-ECR e pós- 5 sessões, ou seja, um aumento de 74,3% entre 5 sessões e o pós-ECR, representando um aumento total de 408,1%.

O tempo sedentário reduziu de 6,5 h no pré-ECR para 6 h pós- 5 sessões e 4,0 h pós-ECR, refletindo reduções, respectivamente, de 7,7%, 33,3% e 38,5%, entre pré-ECR e pós- 5 sessões, entre pós- 5 sessões e. pós-ECR, e entre pré-ECR e pós-ECR.

Para avaliar a capacidade funcional, as avaliações foram realizadas em três tempos: pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR. No teste de sentar e levantar, o número de repetições aumentou de 12 no pré-ECR para 14 no pós- 5 sessões, representando uma melhora de 16,7% no desempenho, com a manutenção desse nível de desempenho no pós-ECR.

No teste de levantar e caminhar, os tempos foram de 6,4 s no pré-ECR e 6,3 s no pós- 5 sessões, refletindo uma melhora de 2,8%, cujo resultado foi mantido pós-ECR. Quanto à força de preensão palmar, foi de 22 kgf no pré-ECR, 25 kgf pós- 5 sessões, indicando uma melhora de 13,6%, e manteve esse último valor no pós-ECR.

Os escores do HAQ foram de 0,33, 0,22 e 0,00 no pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR. Isso reflete uma melhoria de 33,3% entre o pré-ECR e pós- 5 sessões, seguida por uma queda para o escore mínimo no pós-ECR, demonstrando uma melhoria para níveis mínimos ao longo do protocolo.

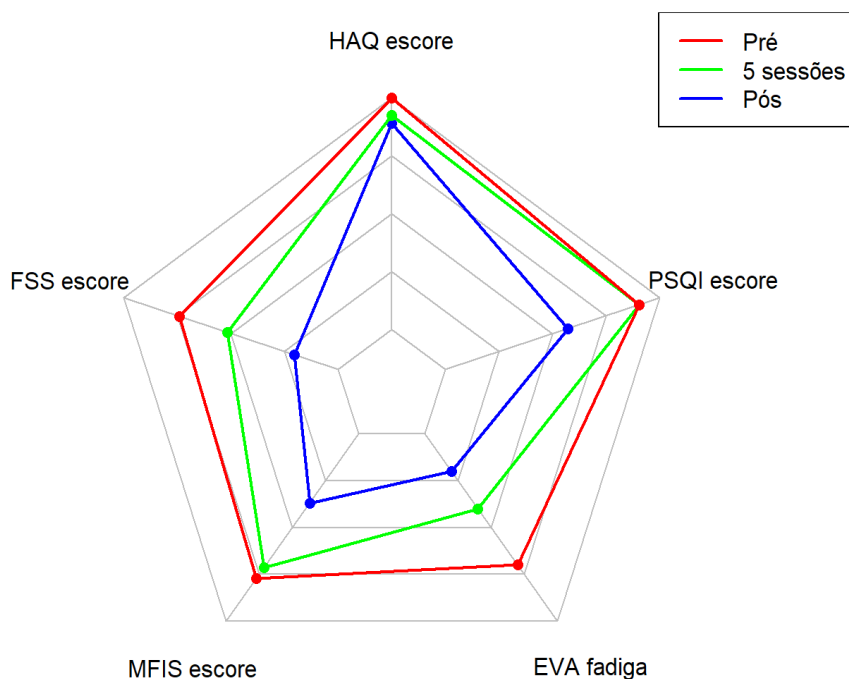
A qualidade do sono apresentou escores de 9,0, 2,0 e 2,0 no pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR. Embora tenha sido observada uma melhoria de 78% entre o pré-ECR e pós- 5 sessões, os escores permaneceram constantes entre 5 sessões para o pós-ECR, resultando em uma melhoria geral de 78% entre os escores pré-ECR e pós-ECR.

Os valores de fadiga na VAS foram 8,0, 6,0 e 3,0; no pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR. Foi observada uma melhoria de 25,0% entre o pré-ECR e pós- 5 sessões, seguida de uma melhora de 50,0% entre pós-5 sessões para o pós-ECR, resultando em uma melhoria geral de 62,5%.

Além disso, os valores FSS foram de 35,0, 35,0 e 23,0; no pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR. Isso demonstra uma melhoria de 32,7% entre o pré-ECR e pós- 5 sessões, seguida por uma redução adicional de 34,3% no pós-ECR, resultando em uma melhoria total de 55,7%.

O escore MFIS variou de 53,0; 24,0 e 19,0 no pré-ECR, pós- 5 sessões e pós-ECR, indicando uma melhora de 54,7% pós- 5 sessões, seguida por um incremento adicional de 20,8% no pós-ECR, culminando em uma melhoria total de 64,1% (**Gráfico 7**).

Gráfico 7. Gráfico de radar da fadiga, atividades da vida diárias e qualidade do sono da paciente do GPA-tDCS.



Legendas: EVA: escala visual analógica; FSS: escala de gravidade da fadiga; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MFIS: escala modificada de impacto da fadiga; PSQI: índice de qualidade do sono de Pittsburgh.

No teste ergoespirométrico, o paciente apresentou um VO_2 pico de 13,5 mL/kg/min no período pré-ECR, aumentando para 13,9 mL/kg/min no pós-ECR, correspondendo a uma melhora de 2,96%. O tempo até a exaustão foi ampliado de 7,45 minutos no pré-ECR para 8,5 minutos no pós-ECR, refletindo um aumento de 14,9%. Por fim, a frequência cardíaca máxima elevou-se de 155 bpm para 159 bpm, representando um aumento de 2,58%.

Ambas as pacientes não apresentaram eventos adversos ou recidivas da atividade de doença.

Dados publicados pelo nosso grupo¹³⁹ (**ANEXO Q**)

5. DISCUSSÃO

Este estudo inovador demonstrou que a associação do tDCS com treinamento aeróbico mostra-se eficaz no tratamento da fadiga crônica, apresentando efeitos clinicamente relevantes, como a melhora do VO₂ pico, segurança e adesão ao ECR. Os grupos TAK-tDCS e TAK-*sham* não evidenciaram alterações significativas nas atividades da vida diária, capacidade funcional e demais variáveis avaliadas. Adicionalmente, aos resultados vistos em TAK, os pacientes com GPA apresentaram melhorias na qualidade do sono, sendo esses efeitos mais evidentes na paciente GPA-tDCS.

Nos estudos de prevalência as duas doenças foram balanceadas por sexo, idade e IMC aos CTR, visando evitar possíveis fatores de confusão, como obesidade, sexo e idade. O aumento da idade também pode dificultar a interpretação dos resultados devido ao aumento de outras comorbidades^{140,141}. Também foram excluídos pacientes ou voluntários que apresentavam diagnóstico de fibromialgia¹¹⁵, e outros possíveis diagnósticos diferenciais da fadiga crônica^{142–145}.

De maneira geral, pacientes com TAK apresentaram um aumento de 2,6 vezes na prevalência de fadiga. Além disso, dois terços da amostra apresentaram fadiga crônica, um valor similar ao observado em outras doenças reumáticas, como a doença de Behçet e outras VSP^{70,71}. Em contraste, os resultados encontrados em pacientes com GPA não corroboraram com os encontrados nos pacientes com TAK, não mostrando diferenças significativas na prevalência de fadiga quando comparados com os CTR.

Como em outras doenças reumáticas os pacientes do presente estudo demonstram um nível reduzido de atividade física, o que aumenta a frequência de fatores de risco cardiovascular (por ex., dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus), contribuindo com a manutenção da fadiga^{7,9,146}.

Em um estudo caso-controle de 35 pacientes com fadiga crônica e 35 voluntários sem fadiga crônica, Evering *et al.*¹⁴⁶ demonstraram que pacientes com fadiga apresentam redução do nível e da intensidade da atividade física. Além disso, apresentaram um declínio da atividade física no decorrer do dia; portanto, uma análise aprofundada do nível de atividade física e possíveis estratégias para aumentá-lo deve levar em conta a fadiga crônica.

Especificamente em TAK, os dados demonstraram também uma piora na capacidade de realização das atividades da vida diária, possivelmente devido ao baixo nível de atividade física, a fadiga, e outros sintomas das VSP. Isso leva à formação

de um círculo vicioso que contribui para a piora da qualidade de vida^{7,8}. Em pacientes com GPA, a amostra não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos CTR, mesmo com uma maior mediana do escore do HAQ.

Noakes *et al.*⁵³, em seu modelo do governador central, propuseram que a fadiga pode ocorrer em situações como inflamação, privação ou baixa qualidade do sono, dor e depressão, levando à redução do nível de atividade física e das atividades da vida diária.

Em torno de 80% - 85% dos pacientes analisados no presente estudo apresentavam a doença controlada, com baixas doses de glicocorticoides e baixos valores de reagentes de fase aguda. Essas informações, por sua vez, não corroboram para a alta prevalência de fadiga nos pacientes analisados, considerando-se o estresse agudo.

Como proposto por Davies *et al.*⁶⁵, a fadiga crônica em doenças reumáticas é um processo multifatorial e retroalimentado por um círculo vicioso, desencadeado pela atividade da doença, aumento de citocinas (por ex., IL-6), fatores psicossociais (por ex., depressão e ansiedade), predisposição genética, processo fortalecido a cada nova atividade de doença, ou estresse causado pela doença e/ou seu tratamento, resultando em um processo mal adaptativo de plasticidade neural.

No entanto, nossos dados não demonstraram associações significativas entre a presença de fadiga e fatores como obesidade, baixo nível de atividade física, uso de prednisona, atividade de doença, sexo e etnia. Supomos que, por se tratar de um processo crônico e multifatorial não conseguimos identificar possíveis associações no momento das avaliações, com exceção da associação entre diagnóstico de TAK e a presença de fadiga. O mesmo não aconteceu no caso de GPA.

Foram observadas correlações positivas entre o escore de fadiga e os reagentes de fase aguda em ambas as doenças, indicando a relação entre processo inflamatório e a fadiga crônica¹⁴⁷. Além disso, outros fatores como uso de prednisona e tempo de doença podem demonstrar a relevância do processo crônico da fadiga nas VSP.

Nosso estudo demonstrou a necessidade de intervenções para melhorar tanto o nível de atividade física quanto a fadiga crônica, melhorando a qualidade de vida destes pacientes.

Pacientes com TAK e GPA necessitam de intervenções não medicamentosas para quebrar o círculo vicioso da fadiga, da baixa atividade física e da inatividade física, visando a atividade de doença e outros estressores como aumento de citocinas

inflamatórias, comum em ambas as doenças avaliadas. Para esse objetivo, o treinamento aeróbio de baixa intensidade parece contribuir de uma forma positiva para reduzir a percepção de fadiga⁷⁹.

De forma similar, o tDCS surge como tratamento para dor crônica e fadiga, como visto em outras doenças autoimunes sistêmicas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes^{108,109}.

O uso conjunto do treinamento aeróbio e do tDCS parece ser promissor no tratamento da fadiga, principalmente devido às suas adaptações adicionais, cujos benefícios foram explorados na segunda fase do nosso estudo¹⁴⁸.

De fato, 12 pacientes com TAK, que apresentavam fadiga, distúrbios do sono e dor, foram avaliados, dos quais nove deles foram randomizados. Estes sintomas estão relacionados à sensibilização central, que pode aumentar a percepção subjetiva da dor e da fadiga⁶⁴.

Além disso, as pacientes com TAK apresentaram VO_2 pico reduzido, classificado como muito baixo para a faixa etária considerada neste estudo. Além disso, apresentou resultado estatisticamente semelhante ao encontrado por Santos *et al.*⁷ para uma amostra semelhante de pacientes com TAK.

A redução do VO_2 pico pode aumentar a morbidade e a mortalidade, elevando o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares¹⁴⁹ e reduzindo a qualidade de vida dos pacientes com GPA¹⁵⁰ e TAK⁷.

De forma semelhante, os pacientes apresentaram redução da força de preensão palmar semelhante ao observado em estudos com TAK^{7,151}, corroborando a diminuição da força e funcionalidade, associada à redução da qualidade de vida, como observado em pacientes com artrite reumatoide¹⁵².

Outros achados, como o elevado percentual de gordura, podem se somar aos fatores de risco mencionados anteriormente, demonstrando possíveis comprometimentos causados ou relacionados a inatividade física e a fadiga crônica, que de maneira geral acabam se amplificando mutuamente.

As pacientes com TAK que receberam tDCS apresentaram melhora no VO_2 pico e no PCRes. Como hipótese, essa resposta pode estar relacionada à neuromodulação do córtex motor primário (M1), melhorando a coordenação motora (maior economia de movimento), eficiência neuromuscular e controle cardiorrespiratório.

Embora não tenha sido observado aumento no tempo até a exaustão, é provável que as pacientes tenham percebido menor fadiga durante a atividade e maior

motivação para participar do protocolo¹⁴⁸.

Angius *et al.*^{93,153} demonstraram que, em indivíduos saudáveis, a neuromodulação anódica com tDCS aplicada em M1 antes da sessão de teste em cicloergômetro reduziu a percepção de esforço e aumentou no tempo até a exaustão, sem alterar a FC.

Resultados semelhantes foram observados por Okano *et al.*¹⁵⁴ que também aplicaram tDCS pré-sessão, mas no córtex temporal, sugerindo que diferentes montagens podem modular a resposta ao exercício, sem alterar a FC.

A melhora do VO₂ pico pode reduzir o risco de mortalidade e de eventos cardiovasculares, como descrito por Swank *et al.*¹⁵⁵ em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, pequenos incrementos, em torno de 6%, podem melhorar o prognóstico e a qualidade de vida.

Em um estudo com 4.631 voluntários saudáveis, Aspenes *et al.*¹⁵⁶ demonstraram que valores mais elevados de VO₂ pico estão associados a menor prevalência de hipertensão arterial sistêmica, menor circunferência abdominal, menor prevalência de hipercolesterolemia, redução dos níveis de HDL, hiperglicemia, obesidade etc., representando um grande benefício para pacientes que, em muitos casos, apresentam todos esses fatores de risco modificáveis.

Em relação aos efeitos do tDCS na fadiga crônica, nossos resultados demonstram uma redução no escore total dos questionários FSS e MFIS, consistente com estudos anteriores em outras doenças reumáticas, nos quais foi utilizada a mesma configuração do tDCS, incluindo o posicionamento dos eletrodos, a intensidade da corrente elétrica e protocolos semelhantes, avaliados por meio das mesmas métricas^{157–159}.

Assim como o estudo de Andrade *et al.*¹⁵⁷, nossos resultados não demonstraram efeitos significativos na qualidade do sono, na dor, no nível de atividade física, METs, tempo sedentário e nas atividades da vida diária, possivelmente devido ao bom nível já apresentado pelos pacientes.

Nosso principal e inovador resultado demonstrou que apenas cinco sessões de tDCS associadas ao treinamento aeróbico de baixa intensidade podem produzir uma redução significativa da fadiga, com um tamanho de efeito clinicamente relevante. Ganhos adicionais foram observados após 10 sessões, evidenciando um efeito dose-resposta nessa amostra, conforme avaliado pelo questionário FSS.

Corroborando com os resultados de Pinto *et al.*¹⁶⁰, em pacientes com síndrome

de Sjögren, que utilizaram o mesmo variável desfecho. Entretanto, sem o uso da terapia on-line, ou seja, sem os benefícios adicionais decorrentes do exercício aeróbio de baixa intensidade.

Em relação aos efeitos adversos, os pacientes dos grupos *sham* e tDCS apresentaram eventos leves, como cefaleia, sonolência e prurido. Em todos os casos, os efeitos foram transitórios, cessando até a terceira sessão do ECR, semelhante ao descrito na literatura, onde a presença de efeitos adversos nos pacientes do grupo *sham* são conhecidos, leves e principalmente atribuídos ao efeito placebo/simulação^{47,161}.

Assim como em TAK, os pacientes com GPA apresentaram fadiga e inatividade significativas. A paciente GPA-*sham* e a paciente submetida ao tDCS demonstraram reduções notáveis na fadiga.

Os benefícios observados no grupo *sham* foram atribuídos principalmente ao exercício aeróbico, uma intervenção amplamente reconhecida no manejo da fadiga e da dor crônica, provavelmente influenciada pelo efeito placebo por meio da modulação do sistema nervoso central^{81,162}.

Por outro lado, a paciente com GPA que recebeu tDCS em associação ao exercício aeróbico de baixa intensidade apresentou uma redução na fadiga quase duas vezes maior, além de melhorias na capacidade funcional e nas atividades da vida diária. Essa resposta ampliada pode ser atribuída a mecanismos centrais, como a sensibilização central¹⁶³.

Entre as limitações do presente estudo, podemos mencionar o baixo número de pacientes, ocasionado pelas dificuldades para atender ao protocolo diário no período da manhã, levando-nos a crer que são necessários estudos que avaliem a flexibilidade de sessões e horários de intervenção. Limitações cardiovasculares identificadas na ergoespirometria também restringiram a amostra. Entretanto, mesmo com uma amostra reduzida, as variáveis de desfecho apresentaram grande tamanho de efeito, demonstrando a relevância da terapia em TAK e significativo percentual de mudança em GPA.

Notadamente, os pacientes de GPA relataram melhorias após apenas cinco sessões de tDCS, com aprimoramentos contínuos até a décima sessão; contudo, semelhante ao encontrado nos pacientes com TAK.

Ambas as pacientes com GPA apresentaram melhorias no VO_2 pico, na frequência cardíaca máxima e no tempo até a exaustão. No entanto, a melhora da

paciente que realizou o protocolo *sham* parece ser mais pronunciada. Ainda assim, a avaliação individual pode comprometer a generalização desses resultados para outros pacientes, especialmente considerando que a melhora da capacidade aeróbia não era o objetivo principal desse tipo de tratamento.

Além do tDCS, a promoção da atividade física é essencial para melhorar a qualidade de vida e mitigar os riscos cardiovasculares em pacientes com VSP, incluindo aqueles com GPA e TAK.

O tDCS é um tratamento adjuvante promissor para a fadiga crônica, especialmente quando associada ao exercício aeróbio, visando modular mecanismos centrais como a sensibilização central. O tDCS pode potencializar os benefícios da atividade física, promovendo reduções na fadiga, melhorias na capacidade funcional e da qualidade de vida. Essa abordagem é relevante para GPA e TAK, em que a fadiga é persistente apesar dos tratamentos convencionais¹⁶⁴.

Nenhuma das pacientes do ECR apresentou recidiva da doença até três meses após a estimulação, reforçando, assim, a segurança da intervenção em TAK e GPA.

Pesquisas futuras utilizando, por exemplo, ressonância magnética funcional focada em M1 poderão aprimorar a compreensão das adaptações neurais resultantes do exercício aeróbico e do tDCS. Além disso, são necessários estudos que investiguem a relação dose-resposta e incluam amostras maiores, a fim de fortalecer a validade e a aplicabilidade destes resultados.

6. CONCLUSÕES

Pacientes com TAK apresentam uma elevada prevalência de fadiga crônica e escores mais altos em comparação aos CTR, impactando negativamente as atividades diárias, o nível de atividade física e a qualidade de vida. Em GPA, os índices de fadiga são semelhantes aos observados nos CTR; no entanto, indivíduos com VSP (TAK e GPA) apresentam menor nível de atividade física e maior número de comorbidades, sendo a fadiga correlacionada à PCR e à duração da doença.

Pacientes com TAK e GPA exibem distúrbios do sono, dor, baixa potência aeróbia (VO_2 pico), redução da força e funcionalidade.

O ECR aumentou o VO_2 pico e o PCRes, sem alterar a FC ou o tempo até a exaustão em pacientes com TAK. Esses achados sugerem que o treinamento aeróbio de baixa intensidade, quando associado ao tDCS, pode promover melhorias significativas na capacidade aeróbia, mesmo com um número reduzido de sessões, contribuindo para um melhor prognóstico a longo prazo.

O ECR reduziu a fadiga em pacientes com TAK e GPA. Em TAK, cinco sessões resultaram em uma melhora significativa, que se intensificou após 10 sessões, evidenciando um efeito cumulativo. Por outro lado, em GPA, houve melhora na qualidade do sono e nas atividades diárias, com uma redução expressiva da fadiga no grupo tDCS.

Ambas as amostras apresentaram adesão ao protocolo, com efeitos adversos leves e transitórios, sem recidivas da doença.

Protocolos com amostras maiores, que utilizem ressonância magnética funcional e variem o número de sessões, a intensidade e a montagem, são necessários para confirmar os achados e compreender a dose-resposta da terapia e seu processo neurofisiológico.

7. REFERÊNCIAS

1. Sharma P, Sharma S, Baltaro R, Hurley J. Systemic vasculitis. *Am Fam Physician*. 2011;83:556-565.
2. Savage COS, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet Lond Engl*. 1997;349:553-558.
3. Saadoun D, Vautier M, Cacoub P. Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Circulation*. 2021;143:267-282.
4. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:22-34.
5. Guillevin L, Dörner T. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:S9.
6. Grau R. Pseudovasculitis: mechanisms of vascular injury and clinical spectrum. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4:83-89.
7. dos Santos AM, Misse RG, Borges IBP, Gualano B, de Souza AWS, Takayama L, et al. Increased modifiable cardiovascular risk factors in patients with Takayasu arteritis: a multicenter cross-sectional study. *Adv Rheumatol*. 2021;61:1.
8. Oliveira DS, Shinjo SK, Silva MG, de Sá-Pinto AL, Lima FR, Roschel H, et al. Exercise in Takayasu Arteritis: Effects on Inflammatory and Angiogenic Factors and Disease-Related Symptoms. *Arthritis Care Res*. 2017;69:892-902.
9. Pinto AJ, Roschel H, de Sá Pinto AL, Lima FR, Pereira RMR, Silva CA, et al. Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev*. 2017;16:667-674.
10. Kronbichler A, Leierer J, Gauckler P, Shin JI. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2020;59:iii79-iii83.
11. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.

12. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-192.
13. Domínguez-Quintana M, Alba MA, Hinojosa-Azaola A. Classification of ANCA-associated vasculitis: differences based on ANCA specificity and clinicopathologic phenotype. *Rheumatol Int.* 2021;41:1717-1728.
14. Mansi IA, Opran A, Rosner F. ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Am Fam Physician.* 2002;65:1615-1620.
15. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 1977;93:94-103.
16. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:919-929.
17. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1129-1134.
18. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1654-1660.
19. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S155-S163.
20. de Carvalho JF, Bonfá E, Bezerra MC, Pereira RMR. High frequency of lipoprotein risk levels for cardiovascular disease in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:801-805.
21. Qi Y, Yang L, Zhang H, Liang E, Song L, Cai J, et al. The presentation and management of hypertension in a large cohort of Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37:2781-2788.
22. Wang X, Chen B, Lv N, Liu Q, Dang A. Association of abnormal lipid spectrum

- with the disease activity of Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1243-1248.
23. Yilmaz N, Can M, Oner FA, Kalfa M, Emmungil H, Karadag O, et al. Impaired quality of life, disability and mental health in Takayasu's arteritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52:1898-1904.
 24. Sreih AG, Alibaz-Oner F, Easley E, Davis T, Mumcu G, Milman N, et al. Health-related outcomes of importance to patients with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 111:51-57.
 25. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1101-1107.
 26. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's Granulomatosis: Prospective Clinical and Therapeutic Experience With 85 Patients for 21 Years. *Ann Intern Med*. 1983;98:76-85.
 27. Woywodt A, Haubitz M, Haller H, Matteson EL. Wegener's granulomatosis. *Lancet Lond Engl*. 2006;367:1362-1366.
 28. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29:151-159.
 29. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:315-320.
 30. Coutu RE, Klein M, Lessell S, Friedman E, Snider GL. Limited form of Wegener granulomatosis. Eye involvement as a major sign. *JAMA*. 1975;233:868-871.
 31. Harman LE, Margo CE. Wegener's granulomatosis. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:458-480.
 32. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, Bostad L, Vatten L, Jørstad S.

- Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2000;15:611-618.
33. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116:488-498.
 34. Bramlage CP, Kröplin J, Wallbach M, Minguet J, Smith KH, Lüders S, et al. Management of cardiovascular risk factors in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Eval Clin Pract*. 2017;23:747-754.
 35. González-Suárez I, Ríos-Blanco JJ, Arpa J. Accelerated atherosclerosis in ANCA-associated vasculitis. *Acta Neurol Scand*. 2017;136:688-693.
 36. Chironi G, Pagnoux C, Simon A, Pasquinelli-Balice M, Del-Pino M, Gariepy J, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. *Heart*. 2007;93:96-99.
 37. McClean A, Morgan MD, Basu N, Bosch JA, Nightingale P, Jones D, et al. Physical Fatigue, Fitness, and Muscle Function in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1332-1339.
 38. Newall C, Schinke S, Savage CO, Hill S, Harper L. Impairment of lung function, health status and functional capacity in patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2005;44:623-628.
 39. Hessels AC, van der Hoeven JH, Sanders JSF, Brouwer E, Rutgers A, Stegeman CA. Leg muscle strength is reduced and is associated with physical quality of life in Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *PloS One*. 2019;14:e0211895.
 40. Tomasson G, Boers M, Walsh M, LaValley M, Cuthbertson D, Carette S, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res*. 2012;64:273-279.
 41. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH,

- Raspe HH, et al. Effect of Wegener's granulomatosis on work disability, need for medical care, and quality of life in patients younger than 40 years at diagnosis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:320-325.
42. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, Merkel PA. Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1639-1645.
 43. Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, et al. Explaining fatigue in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2013;52:1680-1685.
 44. Basu N, Murray AD, Jones GT, Reid DM, Macfarlane GJ, Waiter GD. Neural correlates of fatigue in granulomatosis with polyangiitis: a functional magnetic resonance imaging study. *Rheumatology.* 2014;53:2080-2087.
 45. Staud R. Peripheral and central mechanisms of fatigue in inflammatory and noninflammatory rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:539-548.
 46. Kuppuswamy A. The Neurobiology of Pathological Fatigue: New Models, New Questions. *The Neuroscientist.* 2022;28:238-253.
 47. Okano AH, Montenegro RA, Farinatti PTV, Li LM, Brunoni AR, Fontes EB. Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. *Rev Bras Educ Física E Esporte.* 2013;27:315-332.
 48. Taylor JL, Todd G, Gandevia SC. Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:400-405.
 49. McKenna MJ, Hargreaves M. Resolving fatigue mechanisms determining exercise performance: integrative physiology at its finest! *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2008;104:286-287.
 50. Kent-Braun JA. Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. *Eur J Appl Physiol.* 1999;80:57-63.
 51. Twomey R, Aboodarda SJ, Kruger R, Culos-Reed SN, Temesi J, Millet GY. Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.*

2017;47:95-110.

52. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* 2001;81:1725-1789.
53. Noakes TD, St. Clair Gibson A, Lambert EV. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans. *Br J Sports Med.* 2004;38:511-514.
54. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:597-609.
55. Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:269-276.
56. Basu N, Jones GT, Fluck N, MacDonald AG, Pang D, Dospinescu P, et al. Fatigue: a principal contributor to impaired quality of life in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2010;49:1383-1390.
57. Engberg I, Segerstedt J, Waller G, Wennberg P, Eliasson M. Fatigue in the general population- associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health.* 2017;17:654.
58. Basu N, Yang X, Luben RN, Whibley D, Macfarlane GJ, Wareham NJ, et al. Fatigue is associated with excess mortality in the general population: results from the EPIC-Norfolk study. *BMC Med.* 2016;14:122.
59. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1994;18 Suppl 1:S79-S83.
60. Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S. Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65:669-673.
61. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid

- Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist. *Arthritis Care Res.* 2011;63 Suppl 1.
62. Krupp LB, Larocca NG, Muir Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121-1123.
 63. Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1-26.
 64. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009;10:895-926.
 65. Davies K, Dures E, Ng WF. Fatigue in inflammatory rheumatic diseases: current knowledge and areas for future research. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17:651-664.
 66. Tench C, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D'Cruz D. Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:474-481.
 67. Vincent A, Benzo RP, Whipple MO, McAllister SJ, Erwin PJ, Saligan LN. Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:1-14.
 68. Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol.* 1996;23:487-490.
 69. Hajj-Ali RA, Wilke WS, Calabrese LH, Hoffman GS, Liu X, Bena J, et al. Pilot study to assess the frequency of fibromyalgia, depression, and sleep disorders in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res.* 2011;63:827-833.
 70. Ilhan B, Can M, Alibaz-Oner F, Yilmaz-Oner S, Polat-Korkmaz O, Ozen G, et al. Fatigue in patients with Behçet's syndrome: relationship with quality of life, depression, anxiety, disability and disease activity. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:2139-2145.

71. Grayson PC, Amudala NA, Mclear CA, Leduc RL, Shereff D, Richesson R, et al. Illness perceptions and fatigue in systemic vasculitis. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1835-1843.
72. van Eeden C, Osman MS, Cohen Tervaert JW. Fatigue in ANCA-associated vasculitis (AAV) and systemic sclerosis (SSc): similarities with Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). A critical review of the literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18:1049-1070.
73. Kargarfard M, Etemadifar M, Baker P, Mehrabi M, Hayatbakhsh R. Effect of aquatic exercise training on fatigue and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93:1701-1708.
74. Voet N, Bleijenberg G, Hendriks J, de Groot I, Padberg G, van Engelen B, et al. Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT. *Neurology.* 2014;83:1914-1922.
75. Ferrucci R, Vergari M, Cogiamanian F, Bocci T, Ciocca M, Tomasini E, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2014;34:121-127.
76. Forogh B, Rafiei M, Arbabi A, Motamed MR, Madani SP, Sajadi S. Repeated sessions of transcranial direct current stimulation evaluation on fatigue and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2017;38:249-254.
77. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975;112:219-249.
78. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH, Al-Shreef FM. Aerobic exercises alleviate symptoms of fatigue related to inflammatory cytokines in obese patients with type 2 diabetes. *Afr Health Sci.* 2015;15:1142-1148.
79. Puetz TW, Flowers SS, O'Connor PJ. A randomized controlled trial of the effect of aerobic exercise training on feelings of energy and fatigue in sedentary young adults with persistent fatigue. *Psychother Psychosom.* 2008;77:167-174.
80. Yang TY, Chen ML, Li CC. Effects of an aerobic exercise programme on fatigue for patients with breast cancer undergoing radiotherapy. *J Clin Nurs.*

2015;24:202-211.

81. Kelley GA, Kelley KS, Callahan LF. Aerobic Exercise and Fatigue in Rheumatoid Arthritis Participants: A Meta-Analysis Using the Minimal Important Difference Approach. *Arthritis Care Res.* 2018;70:1735-1739.
82. Rongen-van Dartel SA, Repping-Wuts H, Flendrie M, Bleijenberg G, Metsios GS, van den Hout WB, et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1054-1062.
83. Rongen-van Dartel SA, Repping-Wuts H, van Hoogmoed D, Knoop H, Bleijenberg G, van Riel PL, et al. Relationship between objectively assessed physical activity and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: inverse correlation of activity and fatigue. *Arthritis Care Res.* 2014;66:852-860.
84. Bircan C, Karasel SA, Akgün B, El O, Alper S. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2008;28:527-532.
85. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:1-14.
86. Lanzi S, Calanca L, Borgeat Kaeser A, Mazzolai L. Walking performances and muscle oxygen desaturation are increased after supervised exercise training in Takayasu arteritis: a case report and a review of the literature. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2:1-7.
87. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2016;127:1031-1048.
88. To WT, De Ridder D, Hart Jr. J, Vanneste S. Changing Brain Networks Through Non-invasive Neuromodulation. *Front Hum Neurosci.* 2018;12.
89. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* 2011;17:37-53.

90. Bennabi D, Haffen E. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder? *Brain Sci.* 2018;8:81.
91. Biou E, Cassoudeulle H, Cogné M, Sibon I, De Gabory I, Dehail P, et al. Transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;62:104-121.
92. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Fatigue in Multiple Sclerosis: Neural Correlates and the Role of Non-Invasive Brain Stimulation. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:460.
93. Angius L, Hopker J, Mauger AR. The Ergogenic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Exercise Performance. *Front Physiol.* 2017;8:90.
94. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:CD009760.
95. Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD010916.
96. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3988-3998.
97. Hsu WY, Cheng CH, Zanto TP, Gazzaley A, Bove RM. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition, Mood, Pain, and Fatigue in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:626113
98. 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 Physiol Appl Nutr Metab.* 2013;38:734-739.
99. Khedr EM, Omran EAH, Ismail NM, El-Hammady DH, Goma SH, Kotb H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum

endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimulat.* 2017;10:893-901.

100. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Hum Neurosci.* 2016;10;10:68.
101. Pérocheau D, Laroche F, Perrot S. Relieving pain in rheumatology patients: repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), a developing approach. *Joint Bone Spine.* 2014;81:22-26.
102. To WT, James E, Ost J, Hart J, De Ridder D, Vanneste S. Differential effects of bifrontal and occipital nerve stimulation on pain and fatigue using transcranial direct current stimulation in fibromyalgia patients. *J Neural Transm.* 2017;124:799-808.
103. Cogiamanian F, Marceglia S, Ardolino G, Barbieri S, Priori A. Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *Eur J Neurosci.* 2007;26:242-249.
104. Ahn H, Woods AJ, Kunik ME, Bhattacharjee A, Chen Z, Choi E, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation over primary motor cortex (anode) and contralateral supraorbital area (cathode) on clinical pain severity and mobility performance in persons with knee osteoarthritis: An experimenter- and participant-blinded, randomized, sham-controlled pilot clinical study. *Brain Stimul.* 2017;10:902-909.
105. Ahn H, Sorkpor S, Miao H, Zhong C, Jorge R, Park L, et al. Home-based self-administered transcranial direct current stimulation in older adults with knee osteoarthritis pain: An open-label study. *J Clin Neurosci.* 2019;66:61-65.
106. Chang WJ, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Liston MB, Schabrun SM. Combined Exercise and transcranial direct current stimulation intervention for knee osteoarthritis: Protocol for a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015;5:e008482.
107. Chang WJ, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Young CL, Buscemi V, et al. Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. *PLoS One.*

2017;12: e0180328.

108. Missé RG, de Sousa LFA, dos Santos, LM, Baptista AF, Tanaka C, Greve JMD Shinjo SK. Safety of Transcranial Direct Current Electrical Stimulation in Dermatomyositis: A Case Report. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2020;10:88-93.
109. de Sousa LFA, Missé RG, Dos Santos LM, Tanaka C, Greve JMA, Baptista AF, et al. Transcranial direct current stimulation is safe and effective in autoimmune myopathies: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41:221-229.
110. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Mhalla A, Abdellaoui M, Créange A, et al. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Sci.* 2017;372:131-137.
111. Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain.* 2010;11:436-442.
112. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310:2191-2194.
113. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39:175-191.
114. Toledo FO, Junior WM, Speciali JG, Sobreira CFDR. PND66 Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Brazilian Version of the Fatigue Severity Scale (FSS). *Value Health.* 2011;14:A329-A330.
115. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-172.
116. Stefanou MI, Palaodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a

narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221076890.

117. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis*. 2021;53:737-754.
118. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52:1795-1801.
119. Fritsch S, Copes RM, Savioli B, de Aguiar MF, Ciconelli RM, Azevedo VF, et al. Translation and validation of the Indian Takayasu clinical activity score (ITAS2010) for the Brazilian Portuguese language. *Adv Rheumatol*. 2019;59:43.
120. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1994;87:671-678.
121. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1827-1832.
122. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde*. 2001;05:18.
123. Ekdahl C, Eberhardt K, Andersson SI, Svensson B. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis. Use of a Swedish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Scand J Rheumatol*. 1988;17:263-271.
124. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1:277-299.
125. Pimenta CA de M, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. *Rev Esc Enferm USP*. 1996;30:473-483.
126. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.

127. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12:70-75.
128. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clin Chest Med.* 1984;5:77-88.
129. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health.* 1990;16:55-58.
130. Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol.* 1973;35:236-243.
131. 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;20:21-27.
132. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:142-148.
133. Innes E. Handgrip strength testing: A review of the literature. *Aust Occup Ther J.* 1999;46:120-140.
134. Imai K, Jiang Z. *Experiment: R Package for Designing and Analyzing Randomized Experiments.*; 2022.
135. Cohen J. The statistical power of abnormal-social psychological research: a review. *J Abnorm Soc Psychol.* 1962;65:145-153.
136. Altman D. Practical statistics for medical research. 1990.
137. Saary MJ. Radar plots: a useful way for presenting multivariate health care data. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:311-317.
138. Team RC. R: the R project for statistical computing. 2019. Access Feb. 2020;28.

139. Dos Santos AM, De Andrade VP, Silva PRS, Grecco MV, Greve JMD, Shinjo SK. Reduction of Chronic Fatigue Through Transcranial Direct Current Stimulation and Low-Intensity Aerobic Exercise: A Case Study of Two Patients With Granulomatosis With Polyangiitis. *Cureus*. 16:e74105.
140. Flores S, Brown A, Adeoye S, Jason L, Evans M. Examining the Impact of Obesity on Individuals with CFS. *Workplace Health Saf*. 2013;61:299-307.
141. Thomas N, Gurvich C, Huang K, Gooley PR, Armstrong CW. The underlying sex differences in neuroendocrine adaptations relevant to Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome. *Front Neuroendocrinol*. 2022;66:100995.
142. Buchwald D. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Similarities and Differences. *Rheum Dis Clin*. 1996;22:219-243.
143. Abbi B, Natelson BH. Is chronic fatigue syndrome the same illness as fibromyalgia: evaluating the 'single syndrome' hypothesis. *QJM Int J Med*. 2013;106:3-9.
144. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;146:110469.
145. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311:1547-1555.
146. Evering RMH, Tönis TM, Vollenbroek-Hutten MMR. Deviations in daily physical activity patterns in patients with the chronic fatigue syndrome: a case control study. *J Psychosom Res*. 2011;71:129-135.
147. Buchwald D, Wener MH, Pearlman T, Kith P. Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol*. 1997;24:372-376.
148. Steinberg F, Pixa NH, Fregni F. A Review of Acute Aerobic Exercise and Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Cognitive Functions and Their Potential Synergies. *Front Hum Neurosci*. 2019;12:534.

149. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:2024-2035.
150. Faurschou M, Sigaard L, Bjorner JB, Baslund B. Impaired health-related quality of life in patients treated for Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 2010;37:2081-2085.
151. Dos Santos AM, Misse RG, Borges IBP, Pereira RMR, Shinjo SK. Is there an association between upper limb claudication and handgrip strength in Takayasu arteritis? *Reumatismo*. 2020;72: 197-206.
152. Chang SY, Han BD, Han KD, Park HJ, Kang S. Relation between Handgrip Strength and Quality of Life in Patients with Arthritis in Korea: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2015–2018. *Medicina (Mex)*. 2022;58:172.
153. Angius L, Mauger AR, Hopker J, Pascual-Leone A, Santarnecchi E, Marcora SM. Bilateral extracephalic transcranial direct current stimulation improves endurance performance in healthy individuals. *Brain Stimulat*. 2018;11:108-117.
154. Okano AH, Fontes EB, Montenegro RA, Farinatti PT, Cyrino ES, Li LM, et al. Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. *Br J Sports Med*. 2015;49:1213-1218.
155. Swank AM, Horton J, Fleg JL, Fonarow GC, Keteyian S, Goldberg L, et al. Modest Increase in Peak VO₂ is Related to Better Clinical Outcomes in Chronic Heart Failure Patients: Results from Heart Failure and a Controlled Trial to Investigate Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). *Circ Heart Fail*. 2012;5:579-585.
156. Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, Bertheussen GF, Ellingsen Ø, Vatten L, et al. Peak Oxygen Uptake and Cardiovascular Risk Factors in 4631 Healthy Women and Men. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1465.
157. de Andrade VP, Dos Santos AM, Seguro LPC, Yuki EFN, Lopes MRU, Grecco MV, et al. Neuromodulation with aerobic exercise reduces fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomised, sham-controlled, double-blind study. *Clin*

Exp Rheumatol. 2024;42:1451-1458.

158. De Andrade VP, Dos Santos AM, Shinjo SK. Transcranial Direct Current Stimulation Is Safe and Reduces Chronic Fatigue in Patients With Stable Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Cureus*. 2024;16:e51462.
159. Misse RG, Dos Santos AM, De Souza JM, Shinjo SK. Transcranial direct current stimulation improves myofascial pain syndrome and chronic fatigue. *Reumatismo*. 2020;72:186-188.
160. Pinto ACPN, Piva SR, Vieira AGDS, Gomes SGCN, Rocha AP, Tavares DRB, et al. Transcranial direct current stimulation for fatigue in patients with Sjogren's syndrome: A randomized, double-blind pilot study. *Brain Stimulat*. 2021;14:141-151.
161. Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017;2:19-25.
162. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD003200.
163. Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Med*. 2015;13:28.
164. Muñoz-Paredes I, Herrero AJ, Román-Nieto N, Peña-Gomez AM, Seco-Calvo J. Influence of Transcranial Direct Current Stimulation and Exercise on Fatigue and Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Healthcare*. 2023;11:84.

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 B - Diagnóstico, comorbidades e medicamentos

Neuromodulação cerebral não invasiva em pacientes com vasculites sistêmicas primárias: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e sham controlado
Page 1

Diagnóstico, comorbidades e medicamentos

Registro no banco

Qual é o seu diagnóstico?

☐ CTR ☐ TAK ☐ GPA

Takayasu está ativo (ITAS2010)?

☐ Sim ☐ Não

ANCA positivo?

☐ Sim ☐ Não

BVAS positivo?

☐ Sim ☐ Não

Imunomoduladores
(corticoides, imunossupressores, medicações para a vasculite)

☐ Não ☐ Sim

	Não	Sim
Prednisona	☐	☐
Azatioprina	☐	☐
Metotrexato	☐	☐
Micofenolato de Mofetila	☐	☐
Cloroquina	☐	☐
Leflunomida	☐	☐
Tocilizumabe	☐	☐
Rituxmabe	☐	☐
Infliximabe	☐	☐
Outro	☐	☐

Dose-pred mm/dia

Outras medicações para a vasculite

Comorbidades e tratamento

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

☐ Sim ☐ Não

Comorbidades

	Não	Sim
HAS	☐	☐
Diabetes	☐	☐
Dislipidemia	☐	☐
Infarto agudo do miocárdio	☐	☐
AVC	☐	☐
Comorbidades do SNC (depressão, ansiedade, TOC)	☐	☐

Faz uso de estatinas?

☐ Não ☐ Sim

Faz uso de AAS?

☐ Não ☐ Sim

Medicação para Hipertensão arterial

	Não	Sim
Losartana	☐	☐
Atenolol	☐	☐
Nifedipino	☐	☐
Hidroclorotiazida	☐	☐
Maleato de Enalapril	☐	☐
Propranolol	☐	☐
Amlodipina	☐	☐
Metildopa	☐	☐
Clonidina	☐	☐
Angiotril	☐	☐
Metoprolol	☐	☐
Nebivolol	☐	☐
Furosemida	☐	☐
Labetalol	☐	☐

outro	☐	☐
-------	-----------------------	-----------------------

Medicação para DM

	Não	Sim
Cloridrato de metformina	☐	☐
Glifage XR	☐	☐
Insulina	☐	☐
outro	☐	☐

Medicações com ação no sistema nervoso central

	Não	Sim
Cloridrato de Fluoxetina	☐	☐
Sertralina	☐	☐
Citalopram	☐	☐
Paroxetina	☐	☐
Diazepam	☐	☐
Desvenlafaxina	☐	☐
Amitriptilina	☐	☐
Pregabalina	☐	☐
Outro	☐	☐

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	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho tido dificuldades de prestar atenção por longos períodos	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho sido incapaz de pensar claramente	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho sido desajeitado e descoordenado	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho estado esquecido	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho tido que me adequar nas minhas atividades físicas	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que requer esforço físico	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho estado menos motivado para participar de atividades sociais	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho estado limitado nas minhas habilidades para fazer coisas fora de casa	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho dificuldades em manter esforço físico por longos períodos	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões	☐	☐	☐	☐	☐
Eu tenho estado menos motivado para fazer algo que requer pensar	☐	☐	☐	☐	☐
Meus músculos têm sentido fraqueza	☐	☐	☐	☐	☐

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

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)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Exercícios me deixam fadigado(a)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Eu estou facilmente fadigado(a)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
A fadiga interfere com o meu desempenho	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
A fadiga causas problemas frequentes para mim	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Minha fadiga impede um desempenho físico constante	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
A fadiga é um dos 3 (três) sintomas mais incapacitantes que tenho	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
A fadiga interfere com meu trabalho, minha família ou minha vida social	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Anexo E- Escalas visuais analógicas (EVA)

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

Page 1

Escala visual Analógica

Registro no banco

ESCALAS VISUAIS ANALÓGICAS



EVA FADIGA

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

EVA DOR GERAL (DIFUSA)

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

EVA DOR LOCAL

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

Page 2

Entrar e sair de um ônibus
Realizar tarefas tais como usar a
vassoura para varrer e o rodo
para puxar a água?

☐☐☐☐☐☐☐☐

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	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	1-pontada		2-choque		3-tiro	
2	☐		☐		☐	
	1-agulhada	2-perfurante	3-facada	4-punhalada	5-em lança	
3	☐	☐	☐	☐	☐	
	1-fina		2-cortante		3-estrapalha	
4	☐		☐		☐	
	1-beliscão	2-aperto	3-mordida	4-cólica	5-esmagamento	
5	☐	☐	☐	☐	☐	
	1-fisgada		2-puxão		3-em torção	
6	☐		☐		☐	
	1-calor	2-queimação	3-fervente		4-em brasa	
7	☐	☐	☐		☐	
	1-formigamento	2-coceira	3-ardor		4-ferroada	
8	☐	☐	☐		☐	
	mal localizada	dolorida	machucada	doída	pesada	
9	☐	☐	☐	☐	☐	
	1-sensível	2-esticada	3-esfolante		4-rachando	
10	☐	☐	☐		☐	
		1-cansativa			2-exaustiva	
11		☐			☐	
		1-enjoada			2-sufocante	
12		☐			☐	
	1-amedrontadora		2-apavorante		3-terrorizante	
13	☐		☐		☐	
	1-castigante	2-atormenta	3-cruel	4-maldita	5-mortal	
14	☐	☐	☐	☐	☐	
		1-miserável			2-enlouquecedora	
15		☐			☐	
	1-chata	2-que incomoda	3-desgastante	4-forte	5-insuportável	

16	☐	☐	☐	☐	☐
	1-espalha	2-irradia	3-penetra	4-atraversa	
17	☐	☐	☐	☐	☐
	1-aperta	2-adormece	3-repuxa	4-espreme	5-rasga
18	☐	☐	☐	☐	☐
	1-fria	2-gelada	3-congelante		
19	☐	☐	☐	☐	☐
	1-aborrecida	2-dá náusea	3-agonizante	4-pavorosa	5-torturante
20	☐	☐	☐	☐	☐

Anexo I - Índice da qualidade do sono de Pittsburgh

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

Page 1

Qualidade do sono de Pittsburgh

Registro no banco

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente.

Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês.

Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite? (hora usual de deitar)

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir a noite?

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

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

(Exemplo: 8h20, 9h)

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Esta pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

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

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade para dormir porque você:

	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
A) não conseguiu adormecer em até 30 minutos	☐	☐	☐	☐
B) acordou no meio da noite ou de manhã cedo	☐	☐	☐	☐
C) precisou levantar para ir ao banheiro	☐	☐	☐	☐
D) não conseguiu respirar confortavelmente	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana

E) tossiu ou roncou forte	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
F) Sentiu muito frio	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
G) sentiu muito calor	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
H) teve sonhos ruins	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
I) teve dor	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
J) Outras razões	☐	☐	☐	☐

Descreva:

6. Durante o último mês como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral:

- ☐ Muito boa ☐ Boa ☐ Ruim
☐ Muito ruim

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para lhe ajudar a dormir?

- ☐ 1 = nenhuma no último mês
☐ 2 = menos de uma vez por semana
☐ 3 = uma ou duas vezes por semana
☐ 4 = três ou mais vezes na semana

8. No último mês, que frequência você teve dificuldade para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos)

- ☐ 1 = nenhuma no último mês
☐ 2 = menos de uma vez por semana
☐ 3 = uma ou duas vezes por semana
☐ 4 = três ou mais vezes na semana

9. Durante o último mês, quão problemático foi pra você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

- ☐ Nenhuma dificuldade
☐ Um problema leve ☐ Um problema razoável ☐ Um grande problema

10. Você tem um parceiro (a), esposo (a) ou colega de quarto?

- ☐ Não ☐ Parceiro ou colega, mas em outro quarto ☐ Parceiro no mesmo quarto, mas em outra cama ☐ Parceiro na mesma cama

Se você tem um parceiro ou colega de quarto pergunte a ele com que frequência, no último mês você apresentou:

A) Ronco forte	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana

	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
B) Longas paradas de respiração enquanto dormia	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
C) contrações ou puxões de pernas enquanto dormia	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
D) episódios de desorientação ou confusão durante o sono	☐	☐	☐	☐
	1 = nenhuma no último mês	2 = menos de uma vez por semana	3 = uma ou duas vezes por semana	4 = três ou mais vezes na semana
E) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme	☐	☐	☐	☐

Se houver, por favor, descreva

Anexo J – 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 L - Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS 2010), validado e traduzido para língua portuguesa

APÊNDICE 6 – ITAS2010 TRADUZIDO – VERSÃO T12

ITAS2010 – Índice Indiano de Atividade da Arterite de Takayasu

Assinalar os campos somente se a anormalidade estiver presente e for nova ou se tiver piorado nos últimos três meses.

Assinalar os campos somente se a anormalidade for atribuída a vasculite atual ativa.

Nome: _____

Número da Unidade: _____

Data da Visita: _____

Investigador: _____

1. SISTÊMICA Nenhuma ☐ Mal-Estar/Perda Ponderal > 2 kg ☐ Mialgia/Artralgia/Artrite ☐ Cefaléia ☐ 2. ABDOMINAL Nenhuma ☐ Dor Abdominal Intensa ☐ 3. GENITURINÁRIA Nenhuma ☐ Aborto ☐	<i>Presente</i>	4. RENAL Nenhuma ☐ Hipertensão Diastólica > 90 ☐ Hipertensão Sistólica > 140 ☐ 5. NEUROLÓGICA Nenhuma ☐ Acidente Vascular Cerebral ☐ Convulsão (não-hipertensiva) ☐ Síncope ☐ Vertigem/tontura ☐	<i>Presente</i>
--	------------------------	--	------------------------

6. CARDIOVASCULAR Nenhuma ☐ Sopro (ver 6a) ☐ Diferença de Pulso (ver 6b) ☐ Nova Ausência de Pulso (ver 6c) ☐ Claudicação (ver 6d) ☐ Carotíditia ☐ Insuficiência Aórtica ☐ Infarto do Miocárdio/Angina ☐ Cardiomiopatia/Insuficiência Cardíaca ☐	<i>Presente</i>	6a. Sopro Carótida ☐ Subclávia ☐ Renal ☐ 6b. Diferença de Pulso e de Pressão Arterial Presente ☐ 6c. Nova Ausência de Pulso Carotídeo ☐ Subclávio ☐ Braquial ☐ Radial ☐ Femoral ☐ Poplíteo ☐ Tibial Posterior ☐ Pedioso ☐ 6d. Claudicação Membro superior ☐ Membro inferior ☐	<i>E</i>	<i>D</i>
---	------------------------	---	-----------------	-----------------

OUTRAS MANIFESTAÇÕES VASCULÍTICAS

a) Ativa ☐

b) Doença ativa em baixo grau ☐

c) Inativa ☐

EXAMES LABORATORIAIS

VHS ☐ PCR ☐

Pontuação dos Itens:

☐ = 0 ☐ = 1 ☐ = 2

Cálculo do ITAS2010: Somar todos os pontos. Se, na seção cardiovascular, estiverem assinalados tanto o círculo emoldurado quanto o(s) círculo(s), é necessário somá-los todos (ver Glossário).

Cálculo do ITAS.A: Calcular todos os índices clínicos do ITAS2010 e somar o índice das provas de fase aguda da seguinte maneira:

a) VHS: somar 0 para VHS < 20 mm/h; 1 para VHS 21-39 mm/h; 2 para VHS 40-59 mm/h; e 3 para VHS > 60 mm/h.

b) PCR: somar 0 para PCR < 5 mg/dl; 1 para PCR 6-10 mg/dl; 2 para PCR 11-20 mg/dl; e 3 para PCR > 20 mg/dl.

NOVOS EXAMES DE IMAGEM

Não ☐ Sim (se sim, especifique: _____)

Anexo M – Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

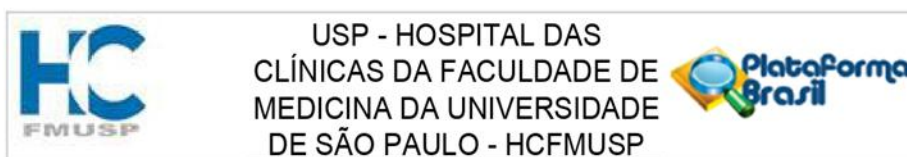
Assessor:

Date of assessment

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes ☐	No ☐
	None ☐ Active disease ☐		None ☐ Active disease ☐
1. General ☐ Myalgia ☐ Arthralgia / arthritis ☐ Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ☐ Weight loss $\geq 2\text{ kg}$ ☐		6. Cardiovascular ☐ Loss of pulses ☐ Valvular heart disease ☐ Pericarditis ☐ Ischaemic cardiac pain ☐ Cardiomyopathy ☐ Congestive cardiac failure ☐	
2. Cutaneous ☐ Infarct ☐ Purpura ☐ Ulcer ☐ Gangrene ☐ Other skin vasculitis ☐		7. Abdominal ☐ Peritonitis ☐ Bloody diarrhoea ☐ Ischaemic abdominal pain ☐	
3. Mucous membranes / eyes ☐ Mouth ulcers ☐ Genital ulcers ☐ Adnexal inflammation ☐ Significant proptosis ☐ Scleritis / Episcleritis ☐ Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis ☐ Blurred vision ☐ Sudden visual loss ☐ Uveitis ☐ Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage) ☐		8. Renal ☐ Hypertension ☐ Proteinuria $>1+$ ☐ Haematuria $\geq 10\text{ RBCs/hpf}$ ☐ Serum creatinine $125\text{--}249\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Serum creatinine $250\text{--}499\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Serum creatinine $\geq 500\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ ☐ *Can only be scored on the first assessment	
4. ENT ☐ Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata ☐ Paranasal sinus involvement ☐ Subglottic stenosis ☐ Conductive hearing loss ☐ Sensorineural hearing loss ☐		9. Nervous system ☐ Headache ☐ Meningitis ☐ Organic confusion ☐ Seizures (not hypertensive) ☐ Cerebrovascular accident ☐ Spinal cord lesion ☐ Cranial nerve palsy ☐ Sensory peripheral neuropathy ☐ Mononeuritis multiplex ☐	
5. Chest ☐ Wheeze ☐ Nodules or cavities ☐ Pleural effusion / pleurisy ☐ Infiltrate ☐ Endobronchial involvement ☐ Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage ☐ Respiratory failure ☐		10. Other ☐ a. ☐ b. ☐ c. ☐ d. ☐	
		PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) ☐	

References:

- Version 1: Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." *QJM* 87(11):671-8.
- Version 2: Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." *Baillieres Clin Rheumatol* 11(2): 423-46.
- Version 3: Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

Anexo N – Parecer consubstanciado**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41762820.1.0000.0068

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

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

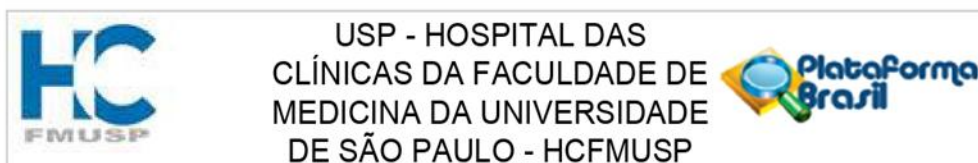
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.565.400

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO 1. Vasculites sistêmicas primárias. As vasculites são grupo de doenças raras e heterogêneas que apresentam como característica principal a inflamação dos vasos sanguíneos (arteriais e/ou venosos). Podem ser subdivididas em: a) Primárias ou idiopáticas: quando a causa não é identificada; b) Secundárias: quando a vasculite surge, por exemplo, na presença de doenças infecciosas, neoplásicas, ou uso de medicamentos, etc; c) Pseudovasculites: situações clínicas que podem simular quadros de vasculites, como por exemplo, síndrome de hiperviscosidade, êmbolo de colesterol, aterosclerose, etc [1-6]. As vasculites sistêmicas primárias (VSP) podem ser classificadas de acordo com a manifestação clínica, ou seja, limitada ou sistêmica. No primeiro caso, a doença afeta um único órgão. No segundo caso, há envolvimento simultâneo de diversos órgãos ou sistemas [7, 8]. Além disso, as VSP são classificadas de acordo com o calibre dos vasos predominantemente acometidos (Tabela 1). As VSP de pequeno calibre podem também ser subdivididas em função da presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Fazem parte deste grupo a granulomatose com poliangiíte (GPA), a poliangiíte microscópica e a granulomatose eosinofílica com poliangiíte [7, 9]. Devido a enorme heterogeneidade das VSP, passaremos a detalhar aquelas que serão abordadas especificamente no presente projeto, ou seja, a arterite de Takayasu (AT) e a GPA.

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



Continuação do Parecer: 4.565.400

Outros	Anuencia.pdf	12/12/2020 21:22:43	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Outros	Questionarios.docx	12/12/2020 21:13:23	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	12/12/2020 21:08:40	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 01 de Março de 2021

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

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

ANEXO O. Script para randomização

```
# Script para sorteio de pacientes em grupos código em linguagem R -----

# Instalação/habilitação de pacote necessário para o script-----

#install.packages("experiment")
library(experiment)
library(xlsx)

# Criação de dataframe com id dos pacientes -----

paciente <-
data.frame(identificacao = paste0("Id", c(1:20))) ## criação dos ids com a quantidade de
pacientes do estudo, função randomize necessita de dataframe como argumento

set.seed(3)## o número é aleatório, mas fornece a mesma resposta infinitamente, exatamente
para ser reprodutível

rand <-
randomize(paciente, group = c("tdcs", "sham")) ## função que faz o processo de
randomização, no 2º argumento devemos colocar o nome dos grupos/intervenção

alocacao <-
rand$treatment # o objeto treatment retorna a randomização em si
rand_tdc <-
data.frame(cbind(paciente, alocacao))# juntando os ids com o sorteio

# salvando em excel -----
write.xlsx(rand_tdc, file="randomização_vas_tdc.xlsx")
```