MELINA ANDRADE MATTAR ORDONES

**Efeitos do treinamento de força
acompanhado de oclusão vascular em
pacientes com polimiosite e dermatomiosite**

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

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Processos Imunes e Infeciosos

Orientador: Prof. Dr. Hamilton Augusto Roschel da Silva

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ordonez, Melina Andrade Mattar

Efeitos do treinamento de força acompanhado de oclusão vascular em pacientes com polimiosite e dermatomiosite / Melina Andrade Mattar Ordonez. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Processos Imunes e Infecciosos.

Orientador: Hamilton Augusto Roschel da Silva.

Descritores: 1.Miosite 2.Exercício 3.Hipóxia 4.Polimiosite 5.Dermatomiosite 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-184/16

DEDICATÓRIA

Ao meu avô Célio (*in memoriam*) que, apesar do pouco estudo, tornou-se um dos homens mais sábios que já conheci e me ensinou que a Sabedoria não se alcança apenas com Conhecimento.

Aos meus pais Gilson e Mariangela, exemplos de dedicação ao estudo e ao trabalho, pelo amor infinito.

Ao meu esposo Alexandre pelo apoio incondicional e incentivo constante, fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Ao meu irmão Henrique por estar ao meu lado nos momentos de alegrias e de dificuldades.

Aos meus avós Sylvia, Sebastião e Marlene (*in memoriam*) pela felicidade compartilhada em cada conquista e sonhos realizados.

À minha mais nova família, Kleber, Ângela, Monique e Gabriela, pelo carinho e incentivo.

Aos meus tios e tias, em especial ao tio Gleison que sempre incentivou meus estudos.

À Deus que esteve ao meu lado durante toda esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Hamilton Roschel e à Dra. Ana Lúcia de Sá Pinto pelos ensinamentos, entusiasmo e disponibilidade para me guiar durante todo o processo deste doutoramento.

A todos os outros membros da equipe do LACRE que contribuíram de forma essencial para este estudo, em especial à Dra. Fernanda Lima, ao Prof. Dr. Bruno Gualano e aos educadores físicos Luiz Perandini e Thalita Dassouki.

Ao Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, Dr. Maurício Levy, Dr. Fernando Henrique Carlos de Souza e Dra. Renata Miossi, exemplos de médicos, que fazem do ambulatório de miopatias do HC-FMUSP um centro de excelência e contribuíram para ampliar o meu conhecimento sobre estas patologias.

À Profa. Dra. Eloisa Bonfá pelo exemplo, ensinamentos e por ser uma grande incentivadora dos estudos que envolvem a realização de atividade física por pacientes reumatológicos.

A toda equipe de professores e médicos assistentes da disciplina de Reumatologia da FMUSP que contribuíram de forma primordial para minha formação na especialidade.

Às secretárias da reumatologia e da pós-graduação pela disponibilidade e auxílio em todas as situações.

Aos pacientes do ambulatório de Miopatias, especialmente os que voluntariamente participaram deste estudo, sem os quais nada seria possível.

Aos meus colegas de residência de Reumatologia pela amizade, alegrias e conhecimentos compartilhados.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
3 REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1 Polimiosite e Dermatomiosite	5
3.2 Disfunção Muscular – Mecanismos imunes e não imunes	9
3.3 Miosite e Exercício físico	13
3.4 Treino de força com oclusão vascular	18
3.4.1 Mecanismos Primários	19
3.4.2 Mecanismos secundários	20
4 MÉTODOS	24
4.1 Pacientes	24
4.2 Programa de Treinamento	27
4.3 Determinação da Pressão de Oclusão Vascular	28
4.4 Avaliação Clínica e Laboratorial	29
4.5 Avaliação Cardiorrespiratória	30
4.6 Testes de Força Muscular	31
4.7 Testes Funcionais	33
4.8 Avaliação da Massa Muscular	35

4.9	Análise Estatística	36
5	RESULTADOS	37
5.1	Características dos Pacientes	37
5.2	Força e Função Muscular	37
5.3	Massa Muscular	38
5.4	Qualidade de Vida e Limitações para atividades diárias	38
5.5	Avaliação de Segurança Clínica e Laboratorial	39
6	ESTUDO 2	44
6.1	MÉTODOS	45
6.1.1	Pacientes	45
6.1.2	Programa de Treinamento	47
6.1.3	Avaliação Clínica e Laboratorial	48
6.1.4	Avaliação Cardiorrespiratória	49
6.1.5	Testes de Força	50
6.1.6	Testes Funcionais	52
6.2	RESULTADOS	53
7	DISCUSSÃO	60
8	CONCLUSÃO	67
9	ANEXOS	68
	Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética	68
	Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	69
	Anexo C – Artigos publicados (<i>links</i> para acesso)	73
10	REFERÊNCIAS	74

Lista de Abreviaturas

ET AL.	E outros
MG	Miligramas
UI/L	Unidades Internacionais por litro

Lista de Siglas

AST	Área de Secção Transversa
AZA	Azatioprina
CP	Ciclosporina
CPK	Creatinofosfoquinase
CQ	Difosfato de Cloroquina
DM	Dermatomiosite
FC	Frequência Cardíaca
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HCQ	Hidroxicloroquina
LACRE	Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia
LAV	Limiar Anaeróbio Ventilatório
MCI	Miosite por Corpúsculo de Inclusão
MII	Miopatias Inflamatórias Idiopáticas
MMF	Micofenolato de Mofetila
MTX	Metotrexato
PCR	Ponto de Compensação Respiratória
PM	Polimiosite
RC	Reserva Cronotrópica
SF-36	<i>The Short Form-36 Health Survey Questionnaire</i>
TF-OV	Treino de força com oclusão vascular
TST	<i>Timed-Stands Test</i>
TUG	<i>Timed-Up-and-Go Test</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
1-RM	Uma repetição máxima

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma	26
Figura 2 – Exercício de Leg-press com oclusão vascular	27
Figura 3 – Teste de 1RM no aparelho de Leg-press	32
Figura 4 – Teste Timed-stands	33
Figura 5 – Teste Timed up-and-go	34
Figura 6 – Testes de força e função muscular	41
Figura 7 – Área de Secção Transversa do Quadríceps	42
Figura 8 – Fluxograma Estudo 2	47

Lista de Quadros

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de Bohan e Peter, 1975	6
--	---

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Artigos científicos que realizaram um programa de treinamento físico em pacientes com PM ou DM	15
Tabela 2 - Características dos Pacientes	40
Tabela 3 - Qualidade de vida e limitações para atividades diárias	43
Tabela 4 - Características dos Pacientes (Estudo 2)	58
Tabela 5 - Testes de força e função muscular (Estudo 2)	58
Tabela 6 - Avaliação Cardiorrespiratória (Estudo 2)	59
Tabela 7 - Qualidade de Vida e Limitações para Atividades Diárias (Estudo 2).....	59
Tabela 8 - Enzimas Musculares (Estudo 2)	59

Ordones, MAM. Efeitos do treinamento de força acompanhado de oclusão vascular em pacientes com Polimiosite e Dermatomiosite [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Resumo

INTRODUÇÃO: Polimiosite (PM) e Dermatomiosite (DM) são miopatias inflamatórias que se caracterizam por fraqueza, atrofia e disfunção muscular, levando a perda de capacidade funcional e de qualidade de vida. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar se um treino de força com oclusão vascular (TF-OV) de baixa intensidade é seguro e efetivo em melhorar a força, a massa e a função muscular, além da qualidade de vida destes pacientes. **MÉTODOS:** Treze pacientes com PM ou DM estáveis foram submetidos a um TF-OV parcial e baixa intensidade (30% de 1RM) duas vezes por semana, por 12 semanas. Foram avaliados então as enzimas musculares, a força, a massa e a função muscular, além da qualidade de vida e as limitações para atividades diárias antes e após o protocolo de treinamento. **RESULTADOS:** Os pacientes apresentaram um aumento da força muscular do *leg-press* (19,6%, $p < 0,001$) e do *leg-extension* (25,2% $p < 0,001$), além de aumento da massa muscular avaliada pela área de secção transversa do quadríceps (4,57%, $p = 0,01$). Nos testes funcionais, houve melhora do desempenho nos testes *timed-stands* (15,1%, $p < 0,001$) e *timed-up-and-go* (-4,5%, $p = 0,002$). Foi observado melhora dos escores do HAQ e de todos os componentes do SF-36, além de queda

significativa do VAS do médico e do paciente ($p < 0,05$), enquanto que as enzimas musculares permaneceram estáveis ($p > 0,05$). Por fim, nenhum evento adverso foi relatado. CONCLUSÃO: O TF-OV de baixa intensidade foi seguro e efetivo em melhorar a força, a massa e a função muscular, além da qualidade de vida dos pacientes com PM e DM estáveis.

Descritores: miosite; exercício; hipóxia; polimiosite; dermatomiosite; qualidade de vida.

Mattar, MA. *Efficacy and safety of low-intensity resistance training combined with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis [thesis]*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Abstract

INTRODUCTION: Our aim was to evaluate the safety and efficacy of a low-intensity resistance training program combined with partial blood flow restriction (BFR training) in a cohort of patients with polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM). **METHODS:** In total, 13 patients with PM and DM completed a 12-week twice a week low-intensity (that is, 30% onerepetition-maximum (1RM)) resistance exercise training program combined with partial blood flow restriction (BFR). Assessments of muscle strength, physical function, quadriceps cross sectional (CSA) area, health-related quality of life, and clinical and laboratory parameters were assessed at baseline and after the intervention. **RESULTS:** The BFR training program was effective in increasing the maximal dynamic strength in both the leg-press (19.6%, $p < 0.001$) and leg-extension exercises (25.2% $p < 0.001$), as well as in the timed-stands (15.1%, $p < 0.001$) and timed-up-and-go test (-4.5%, $P = 0.002$). Quadriceps CSA was also significantly increased after the intervention (4.57%, $p = 0.01$). Similarly, all of the components of the Short Form-36 Health Survey, the Health Assessment Questionnaire scores, and the patient- and physician reported Visual Analogue Scale were significantly improved after training ($p < 0.05$). Importantly, no clinical

evidence or any other self-reported adverse event were found. Laboratory parameters (creatine kinase and aldolase) were also unchanged ($p > 0.05$) after the intervention. CONCLUSIONS: We demonstrated that a 12-week supervised low-intensity resistance training program associated with partial blood flow restriction may be safe and effective in improving muscle strength and function as well as muscle mass and health-related quality of life in patients with PM and DM.

Descriptors: myositis; exercise; hypoxia; polymyositis; dermatomyositis; quality of life.

1 INTRODUÇÃO

Polimiosite (PM) e Dermatomiosite (DM) são partes de um grupo de doenças denominado miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), de origem autoimune, juntamente com a Miosite por Corpúsculo de Inclusão e a Miosite Necrotizante. São doenças raras, com uma incidência anual de 2 a 7 casos por milhão [Iaccarino, 2014].

Estas doenças se caracterizam principalmente por inflamação da musculatura esquelética, levando a fraqueza muscular progressiva, de predomínio proximal e de acometimento simétrico [Hengstman et al., 2009], que, por sua vez, provoca grande perda da capacidade funcional e da qualidade de vida dos pacientes [Ponyi et al., 2005; Alexanderson et al., 2007].

Até recentemente, o treinamento físico não era recomendado para os pacientes com MII por receio de que o exercício físico pudesse levar a um aumento do processo inflamatório muscular, agravando ainda mais a capacidade funcional dos doentes. Esta recomendação era baseada em estudos que mostravam elevação de enzimas musculares séricas, assim como a evidência de inflamação no tecido muscular de indivíduos saudáveis após a realização de exercícios físicos [Warhol et al., 1985; Cannon et al., 1991].

Os primeiros estudos mostrando a segurança do exercício para estes pacientes foram publicados em 1993 [Escalante et al., 1993; Hicks et al., 1993]. Desde então, diversos estudos vêm demonstrando além da segurança, os benefícios de diferentes programas de exercício físico para estes pacientes em

ganho de força, função muscular, capacidade aeróbia e qualidade de vida [Alexanderson et al., 1999; Alexanderson et al., 2007; Wiesinger et al., 1998; Varjú et al., 2003].

Isto tem gerado um interesse crescente na investigação dos possíveis efeitos terapêuticos do exercício físico para estes pacientes, principalmente por sabermos que, mesmo com o tratamento medicamentoso e o controle da atividade da doença, os pacientes geralmente permanecem com disfunção e atrofia muscular e dificilmente recuperam o nível de força muscular prévio ao início da doença [Alemo Munters et al., 2011; Harris-Love et al., 2009].

Diante disso, há diversos estudos que aplicaram exercícios de força para pacientes com PM e DM e demonstraram sua capacidade em melhorar a força e a capacidade funcional destes pacientes [Alexanderson, 2007; Chung, 2007]. Por outro lado, apenas um estudo avaliou a sua capacidade de promover hipertrofia muscular, mostrando um aumento significativo da área de secção transversa das fibras tipo II [Dastmalchi, 2007]. Entretanto, quando analisamos os resultados individuais dos pacientes analisados nestes estudos, não é incomum encontrar uma fração deles que não melhora a força muscular e, mesmo neste artigo de Dastmalchi et. al. (2007), um terço dos pacientes avaliados não melhoraram a massa muscular. Ainda é importante destacar que, os benefícios já citados do exercício físico para estes pacientes têm sido demonstrados tanto para pacientes com doença crônica e estável, quanto para aqueles com doença ativa, entretanto, o desempenho de pacientes com doença ativa parece ser inferior, geralmente apresentando menor ganho de força [Varju, 2003].

De acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Medicina do Esporte, para um exercício de força produzir hipertrofia muscular e aumento da força, é recomendado intensidades de carga superior a 65% de uma repetição máxima (1-RM), porém a disfunção muscular sustentada que os pacientes com PM e DM desenvolvem pode limitar a realização de exercícios de alta intensidade. Diante disto, o treino de força de associado à oclusão vascular (TF-OV) por poder ser realizado com baixa intensidade, o que facilita a sua execução, surgiu como uma estratégia interessante para estes pacientes. Já foi demonstrado que esta modalidade de treino promove ganhos de força e de massa muscular semelhante aos observados com os treinos convencionais de alta intensidade em indivíduos saudáveis, atletas e idosos [Laurentino et al., 2008; Takarada et al., 2004]. Porém, até o momento não há estudos que avaliam a segurança e os efeitos de um TF-OV de baixa intensidade em pacientes com PM e DM e este foi o objetivo primordial deste processo de doutoramento, tendo envolvido pacientes com doença estável. Entretanto, durante a realização deste estudo, um estudo paralelo que também envolveu a aplicação de um modelo de atividade física para pacientes com PM, porém com doença ativa, foi desenvolvido e também será apresentado nesta tese. Este segundo estudo foi o primeiro a envolver pacientes com PM refratários ao tratamento medicamentoso, que permaneciam com enzimas musculares elevadas apesar do tratamento e vinham evoluindo com redução da força muscular. Neste grupo de pacientes, devido à gravidade da doença, optamos por realizar um método de treino convencional, que envolveu a combinação de exercícios de força e aeróbio, e analisar sua segurança e eficácia.

2 OBJETIVOS

Verificar se um treino de força de baixa intensidade associado à oclusão vascular é seguro e efetivo em gerar hipertrofia muscular, melhorar a força, a capacidade funcional, além da qualidade de vida de pacientes com PM e DM.

3 REVISÃO DA LITURATURA

3.1 POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE

Epidemiologia, Manifestações clínicas e Patogênese

PM e DM são doenças musculares heterogêneas, mas que têm em comum a presença de fraqueza muscular moderada a severa e a inflamação na biópsia muscular [Dalakas, 2011]. Pertencem ao grupo das MII, das quais também fazem parte a Miosite por Corpúsculo de Inclusão e a Miosite Necrotizante [Iaccarino, 2014].

PM e DM são doenças raras, com uma incidência anual de 2 a 7 casos por milhão de habitantes. Apresentam um pico de incidência entre 50 e 60 anos e são mais comuns em mulheres, com uma razão mulher:homem de 2:1. Podem também ocorrer em crianças, porém o acometimento juvenil é mais frequente na DM [Iaccarino, 2014].

A DM foi descrita inicialmente em 1863 por Wagner em um paciente com fraqueza muscular e manifestações cutâneas [Levine, 2003]. Mais tarde surgiram casos descritos de miosite na ausência de manifestações cutâneas, posteriormente denominada PM [Kovacs e Kovacs, 1998]. Mas apenas em 1975 os critérios diagnósticos foram publicados por Bohan e Peter (1975) conforme o Quadro 1, sendo necessário a presença de 3 critérios, além do

quadro cutâneo característico, para o diagnóstico de DM e de 4 critérios para o diagnóstico de PM.

Quadro 1. Critérios diagnósticos de Bohan e Peter 1975

- 1- Fraqueza muscular proximal e simétrica, progressiva, com ou sem disfagia;
- 2- Aumento dos níveis séricos de enzimas musculares - creatinofosfoquinase (CPK), aldolase, desidrogenase láctica (DHL), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST);
- 3- Biópsia muscular com evidência de necrose de fibras musculares, fagocitose, regeneração, atrofia perifascicular, fibras musculares de tamanho variável e infiltrado inflamatório mononuclear;
- 4- Eletromiografia com unidades motoras polifásicas curtas e de baixa amplitude, fibrilações e descargas espontâneas repetitivas bizarras de alta frequência;
- 5- Achados Dermatológicos típicos como o eritema orbitário em heliótropo e as pápulas de Gottron em superfícies extensoras.

Fonte: *New England Journal of Medicine*, 1975

São doenças que se caracterizam principalmente por inflamação da musculatura esquelética, levando a fraqueza muscular progressiva, de predomínio proximal e de acometimento simétrico [Hengstman et al., 2009]. Os pacientes frequentemente identificam a fraqueza muscular quando começam a ter dificuldades em algumas atividades diárias como levantar de uma cadeira, subir escadas e pentear os cabelos. Com a progressão da doença e dependendo do nível de gravidade do acometimento muscular, alguns

pacientes chegam a ficar acamados. As musculaturas respiratória e faríngea também podem ser acometidas, levando a dispneia e disfagia, respectivamente. Além disso, atrofia muscular pode-se desenvolver nos estágios mais tardios da doença [Gazeley e Cronin, 2011]. Assim, são doenças associadas à alta morbidade e os pacientes evoluem com grande perda de capacidade funcional e de qualidade de vida [Hengstman et al., 2009; Wiesinger et al., 2000].

Na DM, além do quadro muscular descrito, os pacientes apresentam lesões cutâneas típicas, como as pápulas de Gottron e o heliótropo. Outras manifestações clínicas que podem ocorrer tanto na DM quanto na PM são febre, perda de peso, mialgia, artralgia, artrite e fenômeno de Raynaud. Alguns pacientes apresentam ainda envolvimento pulmonar pela doença, caracterizado por uma pneumopatia intersticial, que leva a perda de capacidade pulmonar. O acometimento de outros órgãos é mais raro, porém é importante citar a possibilidade de miocardite, que muitas vezes é sub-diagnosticada e pode ter implicações na prescrição de exercícios para estes pacientes [Iaccarino, 2014].

Laboratorialmente, essas doenças se caracterizam por grandes elevações dos níveis séricos de enzimas musculares como a CPK e a Aldolase [Dalakas e Hohlfield, 2003]. Aumento dos níveis de desidrogenase láctica (DHL), aspartato e alanina aminotransferases (AST e ALT) também podem ocorrer. Em alguns casos, pode ser identificada a presença de autoanticorpos relacionados às miopatias inflamatórias autoimunes, como o Anti-Jo1, Anti-Mi2 e anti-SRP [Dalakas e Hohlfield, 2003].

Como exames complementares, a Eletroneuromiografia demonstra um padrão miopático de predomínio proximal, e a Ressonância Nuclear Magnética (RM) de membros mostra edema muscular na fase aguda e nos casos mais tardios, liposs substituição da musculatura esquelética e atrofia muscular. Além disso, a RM tem o papel de auxiliar na definição do sítio de biópsia muscular, que muitas vezes é necessária para a definição diagnóstica. A análise histológica do músculo mostra um infiltrado inflamatório linfocítico de predomínio endomisial na PM e, na DM, perimiasial e perivascular [Iaccarino, 2014].

A presença de infiltrado inflamatório no tecido muscular e de autoanticorpos no sangue periférico destes pacientes sugerem a origem autoimune destas doenças. Na DM, o alvo primário da agressão imune mediada parece ser o endotélio dos capilares endomisiais, levando a uma inflamação perivascular, com liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias, que lesam as fibras musculares e os vasos sanguíneos. A destruição dos capilares provoca ainda dano isquêmico às fibras. As células inflamatórias predominantes neste caso são os linfócitos B e T CD4+. Na PM, há evidência de ação direta de agentes citotóxicos, mediados por células T CD8+, contra antígenos da fibra muscular [Dalakas, 2011].

Nas duas doenças parece haver fatores de predisposição genética, como sugerido pela ocorrência familiar em alguns casos e pela evidência da associação com certos genes do grupo de antígenos leucocitários humanos (HLA), como o DRB1*0301 para PM e MCI e o HLA DQA1 0501 para DM

juvenil; e ainda com o polimorfismo do gene do fator de necrose tumoral na posição 308A na DM [Dalakas e Hohlfeld, 2003].

3.2 Disfunção Muscular – Mecanismos imunes e não imunes

A PM e DM são doenças que caracteristicamente levam a fraqueza e disfunção muscular [Dalakas e Hohlfeld, 2003] e o processo inflamatório que acomete a musculatura esquelética nestas doenças é o principal mecanismo envolvido na sua patogênese. Na PM, a agressão imune às fibras musculares ocorre através dos linfócitos T citotóxicos e na DM, é mediada por fatores humorais e do complemento, culminado em necrose e degeneração das fibras musculares. Nas duas doenças, mas principalmente na DM, a inflamação do tecido muscular acomete ainda células da parede dos vasos sanguíneos, levando a redução da malha de capilares no tecido muscular [Henriques-Pons e Nagaraju, 2009]. Há ainda evidências de que inflamação e a consequente liberação de citocinas pró-inflamatórias no tecido muscular inibiriam os mecanismos de regeneração das fibras musculares, prejudicando a recuperação do músculo após o dano muscular provocado pelo sistema imunológico [Loell e Lundberg, 2011]. Este tem sido denominado “mecanismo imune” de dano muscular e predomina nos estágios iniciais e nas reativações da doença.

Recentemente diversos estudos tem observado que mesmo com o controle da inflamação e da agressão imune às fibras musculares, através do

tratamento com glicocorticoides e imunossupressores, poucos pacientes recuperam a força e o desempenho muscular prévio ao início da doença, evoluindo com uma disfunção muscular sustentada [Marie et al., 2001; Ponyi et al., 2005]. Tal fato sugere o envolvimento de outros mecanismos, não relacionados aos processos imunes, contribuindo para a redução do desempenho muscular destes pacientes, o que tem sido alvo de investigação por muitos autores [Henriques-Pons e Nagaraju, 2009].

A presença de fatores não imunológicos comprometendo a função muscular nas MII também é sugerida pelo fato do grau de inflamação evidenciado na análise histológica do músculo dos pacientes muitas vezes não se correlacionar com o grau de fraqueza muscular clínica ou mesmo com a severidade das alterações estruturais das fibras musculares encontradas na biópsia muscular. De fato, há estudos que mostram graves alterações na estrutura das fibras musculares dos pacientes com PM ou DM mesmo na ausência de qualquer infiltrado inflamatório no tecido muscular [Englund et al., 2002].

Alguns mecanismos não imunes já descritos estariam relacionados à hipóxia do tecido muscular [Alexanderson et al., 2014]. O processo inflamatório provoca a redução da malha de capilares do músculo, levando a um microambiente de hipóxia crônica e, conseqüentemente, a distúrbios metabólicos nas fibras musculares [Cea et al., 2002], o que foi sugerido por estudos que evidenciaram redução dos níveis de ATP e de fosfocreatina no tecido muscular destes pacientes [Park et al., 1994; Park et al., 1995; Okuma et al., 2007]. Além disso, Dastamalchi et al. (2007) demonstraram que os pacientes

com PM e DM evoluem com redução do número de fibras musculares oxidativas (tipo I), o que também estaria relacionado à hipóxia. Outros dois estudos dosaram o Lactato pós exercício destes pacientes, um marcador de metabolismo anaeróbio. Em um deles, o lactato foi dosado no músculo de pacientes com PM ou DM crônicos após um treino aeróbio em bicicleta ergométrica até exaustão e comparou a um grupo controle de indivíduos saudáveis. Os níveis de lactato foram semelhantes nos dois grupos, entretanto os indivíduos saudáveis pedalarão o dobro do tempo e com intensidade 35% maior [Alemo Munters et al., 2013]. No outro estudo, o lactato sérico foi dosado após um teste ergoespirométrico submáximo em esteira e os pacientes, tanto crônicos quanto agudos, apresentaram níveis mais altos de lactato que os controles, mesmo tendo exercitado por um período mais curto que os indivíduos saudáveis [Bertolucci et al., 2013]. Estes distúrbios metabólicos aeróbicos da musculatura esquelética estariam relacionados à fadiga precoce, à redução da capacidade aeróbia e da performance muscular evidenciada nos pacientes com PM e DM [Wiesinger et al., 2000].

Por fim, a atrofia muscular, a miopatia induzida pelo tratamento com glicocorticoides e a inatividade física que estes pacientes frequentemente desenvolvem após o diagnóstico prejudicariam ainda mais seus desempenhos muscular e aeróbio [Hollister, 1992].

Em conjunto, estas evidências corroboram para o fato de que mesmo com o tratamento medicamentoso e o controle da atividade inflamatória da doença, os pacientes geralmente permanecem com fraqueza muscular e limitação funcional [Alemo Munters et al., 2011; Harris-Love et al., 2009].

Assim, os exercícios de força seriam uma ferramenta importante no tratamento complementar destes pacientes para a recuperação da força e da performance muscular e, conseqüentemente, para que estes pacientes voltem a ser independentes e funcionais.

3.3 Miosite e Exercício Físico

Até recentemente, pacientes com MII eram desencorajados a realizar exercícios. Esta recomendação era baseada em estudos que mostraram evidências de inflamação no tecido muscular de indivíduos saudáveis após a realização de exercícios físicos [Cannon et al., 1991] e ainda levava em consideração o fato do exercício poder causar dano muscular e frequentemente elevar as enzimas musculares [Plotz et al., 1989].

O primeiro estudo mostrando a segurança do exercício para estes pacientes foi publicado em 1993 por Escalante et al. que submeteram 5 pacientes com PM ou DM a exercícios de força alternados com exercícios aeróbios por 4 semanas e nenhum paciente apresentou elevação significativa de CPK. No mesmo ano, Hicks et. al. publicaram um relato de caso de um paciente com PM em atividade que participou de um programa de treino de força e observaram um significativo ganho de força, sem elevação das enzimas musculares. Desde então diversos estudos vêm demonstrando além da segurança, os benefícios de diferentes programas de exercício físico para estes pacientes, em ganho de força, função muscular, capacidade aeróbia e qualidade de vida [Alexanderson et al., 1999; Alexanderson et al., 2007; Wiesinger et al., 1998; Varjú et al., 2003] (Tabela 1).

Uma dificuldade ao analisar estudos que aplicaram um programa de exercício físicos em pacientes com PM e DM é a grande variabilidade dos protocolos de treinamento e dos testes de avaliação utilizados [van der Stap et

al., 2016]. Além disso, na maioria dos artigos, não é encontrado a descrição detalhada do treino realizado e da intensidade aplicada, o que dificulta a replicação do estudo e a implementação do treino na prática clínica diária [Baschung Pfister et al., 2015]. Ainda é importante considerar que esses estudos geralmente envolvem um número pequeno de pacientes, devido à raridade da doença, e apenas três estudos controlados e randomizados foram conduzidos em indivíduos com PM e DM [Alexanderson et al., 2014]. Assim, ainda são necessários mais estudos para definir melhor o papel do exercício para estes pacientes e ainda para avaliar qual a modalidade de treino traria o maior benefício [van der Stap et al., 2016].

Dentre os estudos randomizados e controlados, Alemo Munters et al. (2013) compararam um grupo de paciente com PM e DM que realizaram um programa de exercícios aeróbios por 12 semanas a um grupo controle de pacientes não treinados e observou que além dos benefícios em ganho de força e capacidade aeróbia, 7 dos 11 paciente treinados apresentaram redução dos índices de atividade da doença, demonstrando ainda um possível efeito terapêutico do exercício.

Com relação ao treino de força, apenas dois artigos avaliaram os efeitos de um treino de força exclusivo em pacientes com PM e DM [Baschung Pfister et al., 2015]. E de fato, estes estudos mostraram aumento da força muscular, da capacidade funcional e da qualidade de vida destes pacientes [Alexanderson et al., 1999; Alexanderson et al., 2007] e apenas um deles avaliou a massa muscular, mostrando um aumento da área de secção transversa das fibras tipo II [Dastmalchi et al., 2007].

É recomendado que para um exercício de força produzir hipertrofia muscular e consequentemente aumento da força, é necessário intensidades de carga superior a 70% de uma repetição máxima (1-RM) [Martin e Davies, 1984]. Porém, pacientes com miopatias inflamatórias geralmente apresentam função muscular reduzida, fadiga precoce e frequentemente não toleram exercícios com altas cargas [Alexanderson et al., 2014].

De fato, nos poucos estudos que envolvem exercícios de força nos seus protocolos, não é incomum observar uma fração de pacientes com PM ou DM que não apresentam melhora do desempenho muscular ao final do programa de treinamento [Alemo Munters et al., 2013b; Alexanderson et al., 2007]. Isso nos levou a buscar alternativas ao treino de força convencional de alta intensidade para ser aplicado a estes pacientes. Assim, o treino de força com oclusão vascular surgiu com uma alternativa por potencializar o ganho de força e de massa muscular mesmo sendo executado com baixa intensidade e, por isso, seria uma ferramenta interessante para o tratamento complementar dos pacientes com MII.

Tabela 1. Artigos científicos que realizaram um programa de treinamento físico em pacientes com PM ou DM

Autores	Característica da amostra	Programa de treinamento	Resultados
Hicks, 1993	PM crônico n=1	Treino de força isométrico (60%1RM) 3xs, 4 semanas	↑Força isométrica ↔CPK
Escalante, 1993	PM/DM ativo n=5	Treino de força de baixa intensidade 3xs, 2 semanas	↑Força isométrica ↔Função Muscular ↔CPK

Tabela 1. Artigos científicos que realizaram um programa de treinamento físico em pacientes com PM ou DM – Continuação

Wiesinger, 1998	PM/DM crônicos (14) EG, n=7 CG, n=7	Treino aeróbio de baixa/moderada intensidade 3xs, por 6 sem	↑VO2pico ↑ Força isométrica ↓ Limitações para atividades ↔CPK
Wiesinger, 1998	PM/DM crônicos n=8	Treino aeróbio de baixa/moderada intensidade 3xs, por 24 sem	↑VO2pico ↑Força isométrica ↓Limitações para atividades diárias ↔CPK
Alexanderson, 1999	PM/DM crônicos n=10	Exercício em casa (exercícios de força + caminhada) 5xs, por 12 sem	↑Função muscular (IF) ↑SF-36 ↔VAS fraqueza muscular ↔CPK ↔Inflamação na biópsia muscular
Alexanderson, 2000	PM/DM ativos n=11	Exercício em casa (força + caminhada) 5xs, por 12 sem	↑Função muscular (IF) ↑SF-36 ↔CPK, Inflamação na biópsia muscular
Varjú, 2003	PM/DM Ativos n=10 Crônicos n= 11	Treino de força (65-70% 1RM) 5xs, por 3 sem	↑ Força isométrica ↑Capacidade vital forçada ↓HAQ ↓Fadiga ↔CPK
Harris-Love, 2005	PM crônico n=1	Treino de força excêntrico submáximo 2xs, 12 sem	↑Força isométrica ↔CPK ↔ Dor
Chung, 2007	PM/DM crônicos n=29	Exercício em casa (exercícios de força + caminhada) + Creatina ou placebo 5xs, por 24 sem	↑Capacidade Funcional ↑Função Muscular (IF) ↑Força Muscular (MMT) ↔Percepção de saúde ↔Depressão/ansiedade ↔CPK

Tabela 1. Artigos científicos que realizaram um programa de treinamento físico em pacientes com PM ou DM – Continuação

Alexanderson, 2007	PM/DM crônicos n=9	Treino de força de alta intensidade (10 RVM) 3xs, por 7 sem	↑Força Muscular ↑Função muscular (IF-2) ↔Limitações para atividades ↔VAS paciente ↓Atividade da doença ↔CPK ↔Inflamação na biópsia muscular
Dastamalchi, 2007	PM/DM crônicos n=9	Exercício em casa (exercícios de força + caminhada) 5xs, por 12 sem	↑Fibras tipo I ↑Área de fibras tipo II ↑Função Muscular (IF) ↑SF-36 função física
Alemo Munters, 2013	PM/DM crônicos GE, n=11 GC, n=10	Treino aeróbio (bicicleta a 70% do VO2máx) + força (30-40% 1RM) 3xs, por 12 sem	↑Força muscular (5RVM e MMT) ↑SF-36 ↑VAS médico ↑VO2máx ↓Atividade da doença ↓CPK (6/11 pacientes)
Bertolucci, 2013	PM crônicos n=4	Treino aeróbio (caminhada a 60-75% FCmáx) 3xs, por 6 sem	↓Lactato pós-exercício ↓Limitações para atividades diárias ↓Fadiga
Alemo Munters, 2013	PM/DM crônicos (15) GE, n=7 GC, n=8	Treino aeróbio (bicicleta a 70% do VO2máx) + exercício de força (30-40%1RM) 3xs, por 12 sem	↔Força Muscular ↑VO2máx ↑Tempo até exaustão ↓Lactato pós-exercício ↑Atividade Mitochondrial ↓HAQ ↓VAS médico e paciente ↓Atividade da doença
Alexanderson, 2014	PM/DM ativos (doença de início recente) (19) GE, n=10 GC, n=9	Exercício em casa (força + caminhada) 5xs/12 sem + exercício supervisionado 2xs/12 sem	↑Função Muscular (IF) ↑Capacidade aeróbia ↔CPK ↔Inflamação na biópsia muscular

GE: grupo exercitado; GC: grupo controle; RVM: repetições voluntárias máximas, IF: índice funcional; MMT: teste muscular manual; VAS: *Visual Analogue Scale*

3.4 Treino de Força com Oclusão Vascular

Por muito tempo o treino de força de alta intensidade foi considerado o único modelo de treinamento capaz de trazer ganhos significativos de força e massa muscular [Goto et al., 2004]. Nos últimos anos, TF-OV tem desafiado esta teoria e demonstrado que adaptações hipertróficas podem ser alcançadas mesmo com intensidades menores (<50% 1RM) [Pearson e Hussain, 2015].

O TF-OV consiste em um protocolo de treino de força convencional, porém realizado com restrição parcial do fluxo sanguíneo para o membro exercitado, utilizando-se para isso um manguito inflado na região proximal do membro. Este método de treino surgiu no Japão no final do século XX, onde é conhecido como “Kaatsu Training”, e ganhou notoriedade por trazer ganhos significativos de força e massa muscular mesmo utilizando cargas leves [Takarada et al., 2002].

De fato, já existem diversos estudos demonstrando que o TF-OV de baixa intensidade melhora a força muscular de forma similar a exercícios de força tradicionais com intensidades superiores a 65% de 1-RM [Shinohara et al., 1998; Takarada et al., 2002; Goto et al., 2004; Takarada et al., 2004; Goto et al., 2005]. Na maioria destes estudos, o TF-OV é realizado em pessoas saudáveis [Madarame et al., 2008; Laurentino et al., 2008] ou atletas [Takarada et al., 2004; Abe et al., 2005]. Porém essa nova modalidade de exercício de força, por usar cargas leves, deve ser mais útil e trazer mais benefícios para indivíduos com fraqueza e disfunção muscular, como os pacientes com MII.

Em 2010, Gualano et al. submeteram um paciente com Miosite por Corpúsculo de Inclusão a um programa de exercício de força de moderada intensidade associado à restrição do fluxo sanguíneo por 12 semanas e de fato observaram um significativo ganho de força e massa muscular, além de melhora da função e da qualidade de vida. Este foi o primeiro estudo a sugerir a possibilidade de se aplicar esta modalidade de treino em pacientes com miopatia, com segurança e eficácia.

Os mecanismos pelos quais este tipo de treino potencializa o ganho de força e de massa muscular ainda não estão bem estabelecidos, mas têm sido investigados e parece que tanto a hipóxia muscular gerada pela restrição do fluxo sanguíneo quanto a redução do retorno venoso, com consequente redução do *clearance* de metabólitos do tecido muscular estariam envolvidos na ativação de mecanismos primários e secundários relacionados à resposta adaptativa do músculo a um treino de força [Pearson e Hussain 2015].

3.4.1 Mecanismos Primários

A tensão mecânica e o estresse metabólico são mecanismos primários envolvidos na adaptação muscular a um treino de força. Os estudos sugerem que a combinação da oclusão vascular aumentaria o estresse metabólico e a tensão mecânica gerados no músculo por um treino de força de baixa intensidade, que agiriam sinergicamente ativando vias autócrinas e parácrinas de crescimento muscular [Pearson e Hussain, 2015].

De fato, alguns estudos têm demonstrado sinais de maior estresse metabólico quando o treino de força de baixa intensidade é realizado com restrição do fluxo sanguíneo, como, por exemplo, maiores níveis de lactato sérico pós-treino [Takada et al., 2000a], redução do pH e aumento do fosfato inorgânico intramuscular [Takada et al., 2012]. Este mecanismo parece ser a principal via de potencialização do aumento de força e de massa muscular nesta modalidade de exercício visto que a tensão mecânica gerada no músculo pelo treino de força de baixa intensidade é pequena, porém os dois mecanismos parecem ter uma ação sinérgica e aditiva na ativação de mecanismos secundários de adaptação muscular ao TF-OV [Pearson e Hussain, 2015].

3.4.2 Mecanismos Secundários

A tensão mecânica associada ao maior estresse metabólico gerado pelo TF-OV de baixa intensidade aumentariam o recrutamento de unidades motoras rápidas [Cook et al., 2013], um potente mecanismo de estímulo para síntese proteica e hipertrofia muscular. De acordo com o princípio do tamanho [Henneman et al., 1965], fibras rápidas são recrutadas apenas em exercícios de alta intensidade, entretanto, a redução do aporte de oxigênio e o acúmulo de metabólitos no músculo causado pelo TF-OV levariam a uma maior ativação deste tipo de fibra também. De fato, alguns estudos que compararam o recrutamento de fibras musculares através de Eletromiografia no treino de força

convencional e no TF-OV, ambos realizados com baixa intensidade, observaram maior ativação de unidades motoras rápidas quando o treino era realizado com restrição ao fluxo sanguíneo [Takarada et al., 2000b, Loenneke et al., 2011].

Além disso, é conhecido que o estresse metabólico e/ou a tensão mecânica desencadeados pelo treino de força convencional levam a dano muscular [Goldspink, 1998], edema dos miócitos [Loenneke et al., 2012], produção local de espécies reativas do oxigênio (ROS) [Tatsumi et al., 2006], secreção de hormônios anabólicos sistêmicos (p.ex. GH e IGF-1) [Adams et al., 2002], que resultam na ativação de vias de síntese proteica [Bodini et al., 2001] e ainda na ativação e proliferação de células satélites [Adams et al., 2002], com consequente aumento da força e da massa muscular. Poucos estudos tem analisado o papel de cada um destes mecanismos secundários na resposta adaptativa do músculo ao treino de força especificamente realizado com oclusão vascular e possivelmente, todos eles devem contribuir em maior ou menor grau para isto. Entretanto, independente de qual o mecanismo secundário envolvido, já existem dados suficientes na literatura mostrando que o TF-OV mesmo realizado com baixa intensidade é capaz de estimular vias de síntese proteica e inibir vias de degradação proteica de forma semelhante ao treino de força tradicional de alta intensidade, o que culminaria em aumento das estruturas contráteis da fibra muscular, com consequente ganho de força e massa muscular [Fujita et al., 2007; Laurentino et al., 2012].

A maior atividade de vias de síntese proteica já foi demonstrada por alguns autores como Fujita et al. 2007 que observaram ativação da via mTOR,

através do aumento da fosforilação da S6K1, em indivíduos submetidos a um TF-OV de baixa intensidade (20% 1RM).

Por outro lado, já foi observado uma redução da expressão de genes da miostatina após 8 semanas de um programa de TF-OV com intensidade de 20% 1RM, indicando que ocorre também uma supressão de vias de catabolismo proteico, o que favorece a hipertrofia muscular [Laurentino et al., 2012]. O mesmo foi evidenciado no paciente com MCI do relato de caso de Gualano et. al. (2010) descrito previamente. Este paciente realizou um TF-OV e, após 12 semanas, houve uma redução dos níveis de mRNAs dos genes da miostatina, o que poderia, em parte, justificar o ganho de massa muscular observado [Santos et al., 2014].

Outro importante mecanismo de hipertrofia muscular se dá através das células satélites. O treino de força é um estímulo para ativação e proliferação destas células que se fundem aos miócitos pré-existentes, levando ao aumento do tamanho da fibra muscular e, conseqüentemente, à hipertrofia. Este estímulo às células satélites ocorre principalmente pelo dano muscular causado pelo exercício de força, mas também pela produção local de espécies reativas do oxigênio (ROS), como o óxido nítrico (NO) [Martin e Davies, 1984]. Sabemos que o TF-OV por usar cargas baixas gera pouco dano muscular, entretanto, já foi demonstrado um aumento do número de células satélites em indivíduos submetidos a esta modalidade de treino [Wernbom et al., 2013; Nielsen et al., 2012].

Em resumo, os mecanismos primários desencadeariam uma série de alterações nas fibras musculares, ativando mecanismos secundários

responsáveis pela resposta adaptativa do músculo ao treino de força e este processo resultaria em aumento da síntese e redução da degradação proteica, além da ativação de células satélites, levando a hipertrofia e aumento da força muscular [Pearson e Hussain, 2015].

Assim, esta nova forma de exercício pode ser utilizada como uma estratégia alternativa para induzir ganhos de força e massa muscular em indivíduos que apresentem limitações à utilização do método convencional e parece guardar mérito científico, merecendo mais investigações.

4 Métodos

O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do Serviço de Reumatologia do departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Além disso, foi realizado de acordo com as normas éticas e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela CAPESQ do HCFMUSP (Anexos B).

4.1. Pacientes

Pacientes com PM ou DM em seguimento no ambulatório de Miopatias da Reumatologia do Hospital das Clínicas – FMUSP foram recrutados de acordo com o fluxograma da Figura 1. Todos preenchiam os critérios de Bohan e Peter (1975) e apresentavam resposta clínica completa ao tratamento medicamentoso, ou seja, em uso de imunossupressores e/ou glicocorticoides (prednisona < ou igual a 5 mg/d) e sem evidência clínica e laboratorial de atividade da doença por 6 meses, com persistência dos níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK) e/ou aldolase dentro dos limites da normalidade (respectivamente, <173 UI/L e <7,5 UI/L) [Oddis et al., 2005]. Além disso, os pacientes não deveriam ter realizado nenhum programa de exercício físico nos últimos 6 meses precedendo o início do protocolo. O tratamento

medicamentoso permaneceu inalterado por pelo menos 3 meses antes do início do estudo e durante todo o protocolo.

Foram excluídos os pacientes com doença ativa, com acometimento pulmonar pela PM ou DM, infecção aguda ou crônica em tratamento e doenças graves ou descompensadas (hepatopatias, nefropatias, endocrinopatias ou cardiopatias como insuficiência coronariana e insuficiência cardíaca congestiva), sendo que tais dados clínicos foram obtidos em prontuário médico. Além disso, pacientes que apresentaram arritmias ou alterações eletrocardiográficas do segmento ST durante a realização do teste ergoespiométrico pré treinamento também foram excluídos. Antes de serem recrutados, os pacientes eram ainda avaliados por médico reumatologista para identificação de qualquer limitação física que impossibilitasse a execução dos exercícios e testes de avaliação propostos, o que também era utilizado como critério de exclusão.

Trinta e sete pacientes com PM ou DM com resposta clínica completa ao tratamento medicamentoso foram elegíveis a participar do estudo. Destes, apenas 15 aceitaram o convite para participar, sendo que 2 desistiram antes do início do protocolo por motivos pessoais. As principais razões para a recusa da participação eram a dificuldade de comparecer ao hospital 2 vezes por semana devido a grande distância de suas casas até o hospital e ainda havia alguns pacientes que não residiam em São Paulo.

Figura 1. Fluxograma

Os dados para caracterização da amostra quanto ao tempo de doença, a presença de comorbidades e a dose cumulativa de glicocorticoides utilizados até o momento do início do protocolo foram obtidos em prontuário médico.

Trata-se de um estudo prospectivo, longitudinal, quasi-experimental conduzido entre 2010 e 2013.

4.2 Programa de Treinamento

O treinamento teve duração total de 12 semanas. Os sujeitos realizaram os exercícios de força de extensão dos joelhos (*leg-extension*) e de *leg-press* (Figura 2) com intensidades correspondentes a 30% de 1-RM com oclusão vascular parcial dos membros inferiores que era obtida através de um esfigmomanômetro insuflado em ambas as coxas com 70% da pressão de oclusão total do fluxo sanguíneo.

Figura 2 – Exercício de *Leg-press* com oclusão vascular

Fonte: LACRE

Para adaptação ao treinamento, nas primeiras duas sessões, os exercícios foram realizados com 20% de 1RM e 50% da pressão de oclusão. Além disso, nas primeiras 4 semanas, os sujeitos executaram quatro séries de 15 repetições, com intervalos de 60 segundos entre as séries. A partir da quinta

semana, o número de séries foi aumentado para 5, mantendo-se a mesma intensidade e pressão de oclusão. A intensidade do treinamento era ajustada a cada quatro semanas de acordo com a evolução do nível de força individual avaliada através do teste de 1-RM. A pressão de oclusão era mantida durante toda a sessão de exercício, inclusive nos intervalos de descanso, exceto no intervalo entre os exercícios de *leg-press* e de *leg-extension*. Durante toda a sessão de treino, a pressão de oclusão era monitorizada por um educador físico e era reajustada em caso de perda de pressão.

As sessões de treinamento ocorreram sempre sob a supervisão de um dos membros da equipe de pesquisa com formação em Educação Física, no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE, HC-FMUSP). Para verificar a aderência dos voluntários ao treinamento, os pacientes preenchiam uma lista de presença em cada sessão de treino.

4.3 Determinação da pressão de oclusão vascular

A determinação da pressão de oclusão vascular (mmHg) foi feita com a utilização de um esfigmomanômetro de pressão sanguínea e de um aparelho *doppler* vascular (DV-600, Marted, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil). Os sujeitos eram posicionados em decúbito dorsal com esfigmomanômetro (18 cm de largura x 80 cm de comprimento) colocado na região proximal da coxa e, com o aparelho de *doppler* vascular, o pulso da artéria tibial posterior era auscultado. O manguito do esfigmomanômetro era então insuflado até o ponto

em que o pulso era interrompido, determinando a pressão total de oclusão [Laurentino et al., 2008]. A pressão aplicada durante o treinamento foi de 70% desta pressão total de oclusão, sendo que uma pressão média de 94 ± 13 mmHg foi utilizada.

4.4 Avaliação Clínica e Laboratorial

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica com médico reumatologista antes do início do programa de exercício físico e semanalmente. Na avaliação semanal, o paciente era questionado quanto a presença de alguns sintomas como dor muscular persistente, dores articulares ou outros eventos adversos relacionados ao treino.

A avaliação da qualidade de vida e das limitações para atividades diárias foram feitas pela aplicação dos questionários SF-36 (*the short form-36 health survey questionnaire*) e HAQ (*the health assessment questionnaire*) [Ciconelli et al., 1999]. Além disso, foi obtido o VAS (*visual analogue scale*) do médico e do paciente com relação à atividade global da doença [Rider et al., 2011].

Os questionários também foram aplicados por médico reumatologista e os pacientes foram adequadamente informados sobre o objetivo dos instrumentos de avaliação, o modo de aplicação e o destino dos dados obtidos. Todas as questões dos questionários foram lidas pelo entrevistador pausadamente.

Na avaliação laboratorial foram realizadas dosagens séricas de CPK e aldolase, antes e após o treinamento. A dosagem destas enzimas musculares, após o término do programa, era realizada pelo menos 48 horas após o último teste de força.

4.5 Avaliação Cardiorrespiratória

Os participantes do estudo realizaram um teste ergoespirométrico em esteira rolante (Centurion 200, Micromed) antes do programa de treinamento, seguindo um protocolo em rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão. O protocolo do teste ergoespirométrico foi escolhido de acordo com a capacidade do paciente em executá-lo.

Durante o teste, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com 12 derivações, e a frequência cardíaca foi monitorizada.

Além disso, através do ergoespirômetro computadorizado (Metalyzer modelo IIIb/breath-by-breath), a ventilação pulmonar (VE) foi medida a cada expiração e pelos sensores de oxigênio (O₂) e de dióxido de carbono (CO₂), foram analisadas as frações expiradas de O₂ e CO₂, respectivamente, a cada ciclo respiratório. A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO₂) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂). O consumo máximo de O₂ (VO₂máx) foi

determinado pela média dos últimos 30 segundos do VO_2 . Os testes foram considerados máximos quando um dos três critérios a seguir foi atingido: platô do VO_2 , razão de trocas respiratórias $\geq 1,1$ e FC até 10 bpm abaixo da FC máxima predita.

O teste pré-treinamento teve a finalidade de avaliar risco cardiovascular (arritmias e alterações eletrocardiográficas de isquemia) e caracterizar a amostra quanto à capacidade aeróbia ($\text{VO}_{2\text{máx}}$).

4.6 Testes de Força Muscular

A força muscular foi avaliada pelo teste de 1RM seguindo as recomendações de Brown e Weir (2001) no aparelho de *leg-press* e de *leg-extension*. Os testes foram aplicados por dois educadores físicos experientes.

Em cada sessão de teste, os pacientes realizavam 2 séries de aquecimento: na primeira, realizavam cinco repetições com 50% da carga estimada para 1RM e na segunda, realizavam três repetições com 70% da carga estimada para 1RM, com intervalo de três minutos entre as séries. Entre o final do aquecimento e o início do teste propriamente dito, era dado outro período de descanso de três minutos.

No *leg-extension*, após o posicionamento do paciente, eram feitas as regulagens necessárias do aparelho para evitar o uso de movimentos adicionais. Os pacientes realizavam então uma extensão completa dos joelhos,

iniciando o movimento com 90° de flexão e retornando posteriormente à posição inicial. O peso era progressivamente adicionado até que a carga máxima fosse alcançada em não mais do que cinco tentativas, com intervalos de três minutos entre elas. A maior carga alcançada durante as tentativas era considerada como o valor de 1RM.

Para o *leg-press* o procedimento se repetia. O sujeito era posicionado no aparelho na posição inicial com os joelhos flexionados entre 90° e 100° e realizava extensão completa dos joelhos contra resistência do aparelho e depois retornava à posição inicial (Figura 3).

Figura 3 – Teste de 1RM no aparelho de Leg-press

Fonte: “Exercício Físico nas Doenças Reumáticas”, Sarvier 2011

Durante a realização dos testes de 1RM, era dado ao avaliado encorajamento verbal.

Além disso, duas sessões de familiarização eram realizadas antes do teste propriamente dito, a fim de se garantir a confiabilidade dos resultados.

Os coeficientes de variação entre os testes de familiarização e o teste final foram de 3,0% e 4,1% para o *leg-press* e o *leg-extension*, respectivamente.

4.7 Testes Funcionais

Para avaliar a função muscular, foram realizados os seguintes testes:

- “*Timed-stands test*” (TST) [Newcomer et al., 1993], no qual é registrado o maior número de vezes que o paciente consegue sentar e levantar de uma cadeira padrão (cerca de 45 cm de altura), sem apoio dos braços, utilizando apenas a força dos membros inferiores, em 30 segundos (Figura 4).

Figura 4- Teste *Timed-stands*

Fonte: “Exercício Físico nas Doenças Reumáticas”, Sarvier 2011

- “*Timed up-and-go*” (TUG) [Podsiadlo e Richardson, 1991], no qual é mensurado o tempo necessário para que o paciente se levante de uma cadeira padrão, sem apoio dos braços, ande o mais rápido possível por 3 metros, vire, retorne e sente novamente na cadeira (Figura 5).

Figura 5 – Teste *Timed up-and-go*

Fonte: “Exercício Físico nas Doenças Reumáticas”, Sarvier 2011

Ambos os testes eram precedidos por uma sessão de familiarização.

Os coeficientes de variação entre os testes de familiarização e o teste final foram de 2,6% e 1,7% para o TST e o TUG, respectivamente.

4.8 Avaliação da Massa Muscular

A massa muscular foi avaliada através da medida da AST do músculo quadríceps femoral que foi determinada através de imagem por ressonância nuclear magnética de coxas (RM), realizada uma semana antes do período de familiarização e 48 horas após a última sessão de treinamento.

Com os sujeitos em posição supina no aparelho de ressonância magnética (Signa LX 9.1, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), com os joelhos estendidos, uma visualização inicial dos membros inferiores era feita para determinar a distância entre o trocânter maior do fêmur e o epicôndilo lateral da tíbia em um ângulo de 0°. Essa imagem era usada de referência para a medida dos cortes proximal, medial e distal de ambas as coxas dos sujeitos. A espessura do corte de escaneamento para a medida da AST foi de 0,8 cm. A extensão do mapeamento foi marcada a cada 50 mm com um tempo de exposição de três segundos para aumentar a qualidade de resolução. As imagens e a escala associada foram transferidas para um computador.

A AST do músculo quadríceps femoral foi determinada usando planimetria computadorizada através de um software de análise de imagens (Onis 2.5). Para a medida da AST, o corte medial do quadríceps femoral (ponto médio da distância entre o trocânter maior do fêmur e o epicôndilo lateral da tíbia) da perna dominante dos sujeitos foi utilizado. A medida da AST do quadríceps era realizada três vezes e a média dos valores foi usada para análise dos dados, sendo que o coeficiente de variação entre as medidas foi de

0,6%. As medidas foram realizadas por um médico reumatologista que era cego para algumas informações dos exames como a identificação do paciente estudado e a data de realização do exame.

4.9 Análise Estatística

Os dados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão. Para testar a normalidade dos dados foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors. Para as comparações pré e pós treinamento foi aplicado o teste t pareado quando os dados eram paramétricos e o teste de Wilcoxon quando os dados eram não-paramétricos (HAQ, SF36 e VAS). As correlações dos dados paramétricos foram realizadas através do coeficiente de correlação de Pearson e dos dados não-paramétricos, pelo Spearman. Foram calculadas ainda as medidas de tamanho do efeito de Cohen (*Effect Size*) para todas as variáveis dependentes. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$. Para as análises estatísticas foi utilizado o software SPSS 17.0.

5 RESULTADOS

5.1 Características dos Pacientes

A tabela 2 descreve as características dos pacientes e inclui o tipo e tempo de doença, idade, sexo, IMC, VO₂máx, presença de comorbidades, medicações em uso no período do protocolo e dose acumulada de glicocorticoides utilizados até o início do protocolo.

5.2 Força e Função Muscular

O programa de TF-OV foi efetivo em aumentar a força muscular avaliada pelo teste de 1-RM, tanto no *leg-press* quanto no *leg-extension* em, respectivamente, 19,6% (128 ± 62 vs. 155 ± 78 kg; ES 0,42 $p < 0,001$) e 25,2% (37 ± 10 vs. 46 ± 13 kg; ES 0,87 $p < 0,001$) (Figura 6). Nos testes funcionais, os pacientes apresentaram um melhor desempenho no “*Timed-stands test*”, com um aumento de 15,1% (ES 0,87; $p < 0,001$), e reduziram o tempo para realizar o teste “*Timed up-and-go*” em -4,5% (ES: -0,29; $p = 0,002$) ao final do protocolo (Figura 6).

5.3 Massa Muscular

A área de secção transversa do quadríceps avaliada através de imagem de ressonância magnética aumentou em média 4,57% (ES 0,21; $p=0,01$) após o protocolo de treinamento. O exame de uma paciente foi perdido e, portanto, o dado apresentado corresponde à média de 12 pacientes e o resultado de cada paciente está apresentado na Figura 7.

5.4 Qualidade de Vida e Limitações para atividades diárias

Os pacientes apresentaram, ao término do programa de treinamento, grande melhora nos parâmetros de qualidade de vida medidos através do HAQ e na funcionalidade diária avaliada pelo SF36. Houve uma queda significativa no HAQ de -60% ($1,5 \pm 1,9$ vs. $0,6 \pm 0,6$; ES -0,49 $p=0,004$). Além disso, os pacientes apresentaram melhora expressiva em todos os componentes do SF36, tanto físico quanto mental (Componente Físico: $57,5 \pm 23,2$ vs. $80,4 \pm 11,6$; ES 1,03 $p=0,003$; Componente Mental: $62,3 \pm 20,8$ vs. $79,0 \pm 16,9$, ES 0,83 $p = 0,007$). Houve ainda queda no VAS do médico e do paciente (VAS médico: $2,6 \pm 1,2$ vs. $1,2 \pm 0,6$ cm; ES -1,21 $p=0,004$; VAS paciente: $3,4 \pm 1,4$ vs. $1,6 \pm 1,2$ cm; ES -1,51 $P=0,008$). Os dados estão demonstrados na Tabela 3.

5.5 Avaliação de Segurança Clínica e Laboratorial

Nenhum paciente apresentou qualquer evento adverso relevante durante o treinamento. Três pacientes queixaram dor muscular leve durante a realização dos exercícios com oclusão vascular nas primeiras sessões de treino, mas nenhum teve dor persistente, fadiga excessiva ou qualquer lesão osteo-articular. Além disso, não houve aumento dos níveis de enzimas musculares séricas, sendo os níveis de CPK e Aldolase antes e após o protocolo de treinamento, respectivamente, 195 ± 76 versus 224 ± 171 UI/L ($p=0,405$) e $3,9 \pm 1,5$ versus $4,1 \pm 1,6$ UI/L ($p=0,592$).

A taxa de aderência às sessões de treinamento foi de $94 \pm 6\%$.

Tabela 2. Características dos Pacientes

Pacientes (doença)	Idade (anos)	Sexo	IMC, Kg/m ²	VO2máx (mL/Kg/min)	Tempo de doença (meses)	Medicações	Dose acumulada CE (mg)	Comorbidades
I (DM)	52	F	30,5	15,2	61	AZA	21912,5	Obesidade, DM2, HAS
II (DM)	30	F	38,6	21,3	60	CQ; MTX; CP	23650,0	HAS
III (DM)	49	M	38,2	22,1	151	Nenhuma	14737,5	Nenhuma
IV (PM)	38	F	27,9	31,2	23	AZA	17100,0	Hipotireoidismo
V (DM)	44	F	21,4	26,2	75	CQ; CP	32100,0	DM2, DLP
VI (DM)	56	F	26,5	25,0	52	AZA; MTX; Prednisona	24562,5	HAS
VII (PM)	43	F	31,4	14,1	99	MTX	14375,0	HAS
VIII (PM)	58	F	32,4	16,2	26	AZA; MTX	16700,0	HAS, osteoporose
IX (DM)	39	M	23,5	36,3	82	MTX	14087,5	HAS
X (DM)	49	M	27,4	29,9	37	HCQ; AZA	29550,0	DM2
XI (PM)	52	M	25,2	27,0	38	MMF	15225,0	DM2, HAS
XII (DM)	51	F	43,0	14,8	93	AZA	13312,5	Obesidade, Fibromialgia, HAS
XIII (DM)	32	F	37,7	23,8	48	AZA	6137,5	Obesidade
Média (DP)	45,6 (8,8)	-	31 (6,6)	23,3 (6,9)	65 (35)	Não aplicável	18.726,9 (7.232)	Não aplicável

DM, dermatomiosite; PM, polimiosite; F, feminino; M, masculino; IMC, índice de massa corpórea; CE, glicocorticoide; AZA, azatioprina; CQ, difosfato de cloroquina; MTX, metotrexato; CP, ciclosporina; HCQ, hidroxiclolorquina; MMF, micofenolato de mofetila; DM2, diabetes mellitus tipo 2; HAS, hipertensão arterial; DLP, dislipidemia; DP, desvio padrão.

Figura 6. Testes de Força e Função Muscular

(A) Teste de 1-RM Leg-extension, (B) Teste de 1-RM Leg-press, (C) Timed up and go test, (D) Timed Stands Test. * $p < 0,05$.

Figura 7. Área de Secção Transversa (AST) do Quadríceps

*p<0,05

Tabela 3. Qualidade de vida e limitações para atividades diárias

Componente	PRÉ	PÓS	ES	%	<i>p</i>
SF36 função física	57,5 ± 23,2	80,4 ± 11,6	1,03	39,82	0,003*
SF36 função física global	31,3 ± 42,8	62,5 ± 39,2	0,76	99,68	0,041*
SF36 dor	59,4 ± 11,4	86,9 ± 14,8	2,52	46,29	0,002*
SF36 saúde global	71,4 ± 20,1	83,8 ± 5,6	0,65	17,36	0,003*
SF36 vitalidade	54,6 ± 20,4	84,2 ± 9,3	1,52	54,21	0,003*
SF36 função social	65,6 ± 33,7	89,6 ± 17,5	0,74	36,58	0,017*
SF36 saúde mental geral	27,8 ± 44,6	77,8 ± 38,5	1,17	179,85	0,014*
SF36 saúde mental	62,3 ± 20,8	79,0 ± 16,9	0,83	26,80	0,007*
HAQ	1,5 ± 1,9	0,6 ± 0,6	-0,49	-60,00	0,004*
VAS paciente	3,4 ± 1,4	1,6 ± 1,2	-1,51	-52,94	0,008*
VAS médico	2,6 ± 1,2	1,2 ± 0,6	-1,21	-53,84	0,004*

SF-36, *The Short Form-36 Health Survey Questionnaire*; VAS, *Visual Analogue Scale*; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; ES, *Effect Size*; **p*<0,05.

6 Estudo 2

Durante o recrutamento dos pacientes para o estudo acima, observamos que havia um grupo de pacientes no nosso ambulatório com resposta parcial ao tratamento medicamentoso imunossupressor, que permaneciam com enzimas musculares elevadas e estavam evoluindo com fraqueza muscular progressiva apesar do tratamento. Até então, não havia experiência do nosso grupo com o uso de imunobiológicos e poucos estudos com o uso destas drogas para MII eram encontrados na literatura, porém a utilização desta classe de medicamentos vinha sendo discutida para estes pacientes. Antes da mudança na terapêutica medicamentosa, desenvolvemos um segundo estudo com exercício físico para este grupo específico de pacientes não responsivos para avaliar os seus possíveis benefícios para esta população.

Os pacientes foram submetidos a um treino aeróbio e de força convencional com o objetivo de avaliar a segurança e a efetividade em melhorar a capacidade física (i.e., força muscular e capacidade aeróbia) e funcional, além da qualidade de vida destes pacientes. Os métodos e os resultados deste estudo serão apresentados em seguida.

6.1 Métodos

O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do Serviço de Reumatologia do departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Além disso, foi realizado de acordo com as normas éticas e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela CAPESQ do HCFMUSP (Anexos II).

6.1.1 Pacientes

Entre outubro de 2011 e julho de 2012, vinte pacientes com PM ou DM, preenchendo todos os critérios de Bohan e Peter (1975), e em seguimento regular no ambulatório de Miosites da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, apresentavam resposta clínica parcial, ou seja, em uso de imunossupressores e/ou glicocorticoides nos últimos seis meses, porém, com evidência clínica e laboratorial de atividade da doença caracterizada por persistência do nível sérico de creatinofosfoquinase (CPK) e/ou aldolase acima do limite superior da normalidade (respectivamente, >173 UI/L e >7,5 UI/L) e de fraqueza muscular objetiva evidenciada pelo exame clínico [Oddis et al., 2005].

Os critérios de exclusão incluíam acometimento pulmonar pela PM, infecção aguda ou crônica em tratamento e doenças graves ou descompensadas (hepatopatias, nefropatias, endocrinopatias ou cardiopatias como insuficiência coronariana e insuficiência cardíaca congestiva), sendo que tais dados clínicos foram obtidos em prontuário médico. Além disso, pacientes que apresentaram arritmias ou alterações eletrocardiográficas do segmento ST durante a realização do teste ergoespiométrico pré treinamento também foram excluídos. Antes de serem recrutados, os pacientes eram ainda avaliados por médico reumatologista para identificação de qualquer limitação física que impossibilitasse a execução dos exercícios e testes de avaliação propostos, o que também era utilizado como critério de exclusão. De acordo com estes critérios, 5 pacientes foram excluídos. Dos 15 pacientes restantes, três aceitaram o convite para participar do estudo (Figura 8). As principais razões para a recusa da participação eram a dificuldade de comparecer ao hospital 2 vezes por semana devido a grande distância de suas casas até o hospital e ainda havia alguns pacientes que não residiam em São Paulo. Além disso, alguns pacientes apresentavam dificuldades físicas de mobilidade, devido a maior gravidade da doença deste grupo de pacientes.

Três meses antes e durante todo o período de protocolo, não foram alteradas as doses de glicocorticoides e de imunossupressores em uso pelos pacientes.

Trata-se de um estudo de série de casos.

Figura 8. Fluxograma Estudo 2

6.1.2 Programa de treinamento

Os pacientes realizaram o treinamento físico duas vezes por semana, por 12 semanas, cada sessão com duração aproximada de uma hora e vinte minutos, composta por 40 minutos de exercícios de força seguidos de 40 minutos de exercícios aeróbios. Foram aplicados exercícios de força para os principais grupos musculares de membros superiores e inferiores (*bench-press*, *leg-press*, *leg-extension*, *pulley* frente, remada, agachamento) além de abdominal, compostos por três séries de 8 a 12 repetições máximas, com um

minuto de intervalo entre as séries. Os 40 minutos de exercícios aeróbios foram divididos em cinco minutos iniciais de aquecimento, 30 minutos de caminhada em esteira e cinco minutos de alongamento. A intensidade do exercício aeróbio foi determinada pela frequência cardíaca entre o liminar anaeróbio ventilatório até 10% abaixo da FC atingida no ponto de compensação respiratória.

6.1.3 Avaliação clínica e laboratorial

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica com médico reumatologista antes e após o programa de exercícios físicos. Semanalmente, os pacientes eram questionados quanto a sintomas de dor muscular, presença de lesões ósteo-articulares ou outros eventos adversos relacionados ao treino.

A avaliação da qualidade de vida e das limitações para atividades diárias foram feitas pela aplicação dos questionários HAQ (*the health assessment questionnaire*) e SF-36 (*the short form-36 health survey questionnaire*) [Ciconelli et al., 1999]. Os pacientes foram adequadamente informados sobre o objetivo dos instrumentos de avaliação, o modo de aplicação e o destino dos dados obtidos. Todas as questões dos questionários foram lidas pelo entrevistador pausadamente.

Na avaliação laboratorial foram realizadas dosagens séricas de CPK e aldolase, antes e após o treinamento. A dosagem destas enzimas musculares, após o término do programa, foi realizada pelo menos 48 horas após o último teste de força.

6.1.4 Avaliação cardiorrespiratória

Os participantes do estudo realizaram um teste ergoespirométrico, em esteira rolante (*Centurion 200, Micromed*), seguindo um protocolo em rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão, antes e após o programa de treinamento físico. Durante o teste, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com as 12 derivações e a frequência cardíaca (FC) monitorizada. O controle autonômico do coração foi avaliado por meio da reserva cronotrópica (RC) e pelo delta de recuperação da FC após o esforço. A RC foi definida pela seguinte fórmula: $\{[RC = (FC_{pico} - FC_{repouso}) / ((220 - idade) - FC_{repouso}) \times 100]\}$. Os valores de RC abaixo de 80% foram considerados como insuficiência cronotrópica. O delta de recuperação da FC foi determinado pela diferença entre a FC no pico do exercício e no primeiro e segundo minutos após o teste.

Através de um ergoespirômetro computadorizado (*Metalyzer modelo IIIb/breath-by-breath*), 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. A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO₂) e a produção de dióxido de carbono (VCO₂). O consumo máximo de O₂ (VO₂máx) foi determinado pela média dos últimos 30 segundos do VO₂. Os testes foram considerados máximos quando um dos três critérios a seguir foi atingido: platô

do VO_2 , razão de trocas respiratórias $\geq 1,1$ e FC até 10 bpm abaixo da FC máxima predita. Os limiares ventilatórios foram determinados com base nas respostas dos equivalentes ventilatórios de O_2 (VE/VO_2) e CO_2 (VE/VCO_2). O limiar anaeróbio ventilatório (LAV) foi considerado como o ponto em que ocorreu o aumento no VE/VO_2 após um ponto mínimo, sem aumento do VE/VCO_2 . O ponto de compensação respiratória (PCR) foi determinado pela intensidade em que ambos os equivalentes ventilatórios apresentaram aumento abrupto [Davis, 1985].

6.1.5 Testes de força

A força muscular foi avaliada pelo teste de uma repetição máxima (1RM), seguindo as recomendações de Brown e Weir (2001), no exercício de *leg-press* e *bench-press*. Além disso, foi avaliada a força de preensão manual (*handgrip*) através de um dinamômetro de mão. Antes do teste propriamente dito, o paciente era submetido a duas séries de aquecimento leve, seguidas de cinco tentativas para atingir a carga máxima (1RM). Antes do teste final, os pacientes passaram por duas sessões de familiarização, separados por um intervalo de pelo menos 48 horas.

Para os testes de 1RM do *bench-press* e do *leg-press*, após o posicionamento do paciente, eram feitas as regulagens necessárias do aparelho para evitar o uso de movimentos adicionais. No aparelho de *leg-press*, o sujeito era posicionado com os joelhos flexionados entre 90° e 100° e

realizava extensão completa dos joelhos contra a resistência do aparelho e depois retornava à posição inicial. O peso era progressivamente adicionado até que a carga máxima fosse alcançada em não mais do que cinco tentativas, com intervalos de três minutos entre elas. A maior carga alcançada durante as tentativas era considerada como o valor de 1RM. Para o *bench-press*, o procedimento se repetia. O paciente era colocado sentado no aparelho com os ombros abduzidos a 90° e os cotovelos flexionados a 90° e realizava extensão completa dos membros superiores contra a resistência e depois retornava a posição inicial.

O teste de *handgrip* foi realizado com a mão dominante do paciente, o qual se mantinha em posição ereta e com o braço estendido ao longo do corpo. O paciente deveria apertar o aparelho por 5 segundos. O maior valor obtido entre três tentativas, separadas por um minuto de intervalo, foi considerado a força de preensão manual.

Os coeficientes de variação entre os testes de familiarização e o teste final foram de 1,4%, 2,1% e 5,0% para o *leg-press*, *bench-press* e *handgrip*, respectivamente, sendo considerados significativos os ganhos superiores a estes percentuais.

6.1.6 Testes funcionais

Para avaliar a repercussão do eventual ganho de força em função muscular, foram realizados os seguintes testes:

- “Timed-stands test” (TST) [Newcomer et al., 1993], no qual é registrado o maior número de vezes que o paciente consegue sentar e levantar de uma cadeira padrão (cerca de 45 cm de altura), sem apoio dos braços, utilizando apenas a força dos membros inferiores, em 30 segundos.
- “Timed up-and-go” (TUG) [Podsiadlo e Richardson, 1991], no qual é mensurado o tempo necessário para que o paciente se levante de uma cadeira padrão, sem apoio dos braços, ande o mais rápido possível por 3 metros, vire, retorne e sente novamente na cadeira.

Ambos os testes eram precedidos por uma sessão de familiarização.

Os coeficientes de variação entre os testes de familiarização e o teste final foram de 5,6% e 4,2% para o TUG e o TST, respectivamente, sendo considerados significativos aumentos ou reduções superiores a estes percentuais.

6.2 RESULTADOS

As Tabelas 4 a 8 apresentam os dados dos pacientes e os principais resultados referentes à força e função muscular, condicionamento aeróbio, qualidade de vida e enzimas musculares antes e após o protocolo de treinamento.

Paciente 1

Paciente do sexo masculino, 50 anos, branco, com o diagnóstico de PM há quatro anos (Tabela 4). Na ocasião, recebeu pulsoterapia de metilprednisolona 1g por três dias por fraqueza muscular intensa. Posteriormente, foi mantido prednisona 1mg/kg/dia e iniciado metotrexato 15 mg/semana, sem controle da doença, sendo aumentado a dose do metotrexato para 25 mg/semana e associado azatioprina. Ao iniciar o protocolo, fazia uso de azatioprina 2 mg/kg/dia, metotrexato 25 mg/semana e prednisona 0,3 mg/kg/dia há 6 meses, mantendo valores elevados de CPK (673 – 707 UI/L), porém, com aldolase normal (4,4 – 5,7 UI/L) e evoluía com perda progressiva de força muscular.

Após o treinamento físico, o paciente apresentou aumento de 11,4% na força muscular avaliada pelo teste de 1-RM no *leg-press*, no entanto, não houve aumento da força do *bench-press* e do *handgrip*. Na avaliação funcional, houve melhora de 10% no desempenho do *timed-stands test* e redução de 2,6% no tempo do teste *timed up-and-go* (Tabela 5).

O paciente evoluiu com uma grande melhora no desempenho cardiorrespiratório. O tempo até a exaustão aumentou de 7 para 19 min (171,4%). Além disso, o tempo para atingir o LAV e o PCR aumentou, respectivamente, 260% e 91,7%. A reserva cronotrópica aumentou 5,8% e, na avaliação da recuperação da FC, houve um aumento de 87,5% e de 57,1% no delta de recuperação da FC no primeiro e segundo minutos, respectivamente. Por outro lado, o VO_2max permaneceu estável (Tabela 6).

Houve melhora significativa dos domínios avaliados pelo SF36, com aumento de 100% na função física, 34,4% no resumo do componente físico, e 50,1% no componente mental. Em contrapartida, o HAQ apresentou queda discreta (-6,67%) (Tabela 7).

O paciente frequentou 87,5% das sessões de treinamento físico. Nas avaliações clínicas, nenhuma lesão ósteo-articular, dor muscular persistente ou qualquer outro evento adverso foi observado durante o protocolo. Além disso, o nível sérico de CPK diminuiu de 707 UI/L para 472 UI/L, e o de aldolase permaneceu estável (5,7 para 6,0 UI/L) (Tabela 8).

Paciente 2

Paciente do sexo feminino, 45 anos, branca, com diagnóstico de PM há seis anos (Tabela 4). Ao diagnóstico, recebeu pulsoterapia de metilprednisolona 1g por três dias, seguido de prednisona 1mg/kg/dia. Foi iniciado metotrexato 25 mg/semana e, posteriormente, associado azatioprina (3mg/kg/dia) e ciclosporina (2mg/kg/dia), por manter doença em atividade. Apresentou

toxicidade hepática ao metotrexato que foi então suspenso, permanecendo com os outros dois imunossupressores e prednisona em dose decrescente, até esta ser suspensa por estabilidade da força muscular. Após 2 anos sem glicocorticoides, a paciente voltou a apresentar atividade da doença, mas recusou o tratamento com prednisona, sendo então aumentada a dose de ciclosporina para 3mg/Kg/dia. Evoluiu com piora da função renal e aumento dos níveis pressóricos atribuídos a Ciclosporina que precisou ser retirada do esquema terapêutico. No início do protocolo, vinha em uso de Azatioprina 3mg/Kg/d, evoluindo nos últimos meses com perda progressiva de força muscular e mantendo valores de CPK (374 – 955 UI/L) e aldolase (5,9 – 9,7 UI/L) elevados.

Após o programa de exercício físico, houve um aumento de 9,1% na força muscular do *leg-press* e de 8,1% no *handgrip*, entretanto, houve redução de 20% no *bench-press*. Também não apresentou melhora no desempenho dos testes funcionais (Tabela 5).

Na avaliação cardiorrespiratória, apresentou aumento do tempo até exaustão de 11,1% e do VO_2max de 19,6%, passando de 19,4 para 23,2 mL/kg/min. Os tempos até o LAV e o PCR aumentaram em 20% e 6,7%, respectivamente. A reserva cronotrópica apresentou uma pequena redução (3%), porém a FC de recuperação melhorou significativamente tanto no primeiro (37%) quanto no segundo minutos (31,4%) após o término do teste máximo (Tabela 6).

Nos escores do SF36, foi observada uma marcante melhora no resumo do componente mental (67%) e no componente de função física (14,2%), porém

houve uma queda de 4,5% no resumo do componente físico. Por outro lado, houve melhora significativa do HAQ, que apresentou queda de -26,3% (Tabela 7).

A paciente frequentou 66,7% das sessões de treinamento físico e não apresentou nenhuma intercorrência ou evento adverso relacionado ao protocolo de treinamento. Os níveis séricos de CPK e de aldolase tiveram apenas pequenas alterações (955 para 891 UI/L, e 9,7 para 8,9 UI/L, respectivamente) (Tabela 8).

Paciente 3

Paciente do sexo masculino, 30 anos, branco, com diagnóstico de PM há quatro anos. Iniciou o tratamento com prednisona 1mg/kg/dia e metotrexato 25mg/semana. Durante a redução da dose de glicocorticoide, o paciente apresentou piora clínica, com aumento da fraqueza muscular e dos níveis séricos de enzimas musculares, com necessidade de pulsoterapia de metilprednisolona 1g por 3 dias e da associação de azatioprina (3mg/kg/dia) ao esquema terapêutico. Posteriormente, devido à atividade da doença, foi associado ainda ciclosporina (3mg/kg/dia). Durante o estudo, o paciente estava em uso dos três imunossupressores, além de prednisona 0,5 mg/kg/dia, e mantinha enzimas musculares elevadas (CPK de 468 - 892 UI/L e aldolase de 14,0 – 21,7 UI/L), além de estar evoluindo com piora progressiva da força muscular.

Após 12 semanas de treinamento físico, apresentou aumento da força muscular em todos os testes avaliados, sendo de 4,2% no *leg-press*, 8% no *bench-press* e 33,3% no *handgrip*. O paciente também apresentou melhora funcional nos testes *timed-stands* (6,3%) e *timed up-and-go* (13,5%) (Tabela 5).

Na avaliação cardiorrespiratória houve aumento no tempo até exaustão de 11 para 14,5 min (31,8%). Além disso, observamos um grande aumento do VO_2 máx e do tempo até atingir o LAV e o PCR (19,9%, 16,7% e 5%, respectivamente). A RC aumentou em 26,9%, enquanto que a melhora da recuperação da FC foi de 34,6% e de 32,4% no primeiro e segundo minutos, respectivamente (Tabela 6).

No SF-36, a função física aumentou 62,5% e o resumo do componente físico, 72%. Ao mesmo tempo, houve grande melhora do HAQ (-43,2%) (Tabela 7).

O paciente teve uma aderência de 83,3% às sessões de treinamento e não apresentou nenhum tipo de intercorrência ou evento adverso durante o protocolo. Além disso, os níveis séricos de CPK e aldolase permaneceram estáveis (Tabela 8).

Tabela 4. Características dos Pacientes

Paciente	Sexo	Doença	Idade (anos)	Tempo de doença (anos)	Comorbidades	Medicações em uso
1	M	PM	50	3	HAS, DM2	AZA 150mg MTX 25mg Pred 17,5mg
2	F	PM	44	7	DPRESSÃO	AZA 200mg AZA 200mg MTX 25mg
3	M	PM	30	3	NENHUM	CP 200mg Pred 30 mg

PM, polimiosite; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM2, diabetes mellitus tipo 2; AZA, azatioprina; MTX, metotrexato; Pred, prednisona; CP, ciclosporina

Tabela 5. Testes de força e função muscular

Testes	Paciente 1			Paciente 2			Paciente 3		
	Pré	Pós	Δ (%)	Pré	Pós	Δ (%)	Pré	Pós	Δ (%)
1RM <i>Bench-press</i> (Kg)	55	55	0	15	12	-20	50	54	8
1RM <i>Leg-press</i> (Kg)	79	88	11,4	55	60	9,1	95	99	4,2
<i>Handgrip</i> (Kg)	46	40,5	-12	18,5	20	8,1	22,5	30	33,3
TST (nº)	10	11	10	13	13	0	16	17	6,3
TUG (seg)	8,56	8,78	2,6	5,94	6,28	5,7	6,07	5,25	-13,5

1RM, 1 repetição máxima; TST, timed-stands test; TUG, timed up and go test

Tabela 6. Avaliação Cardiorrespiratória

	Paciente 1			Paciente 2			Paciente 3		
	Pré	Pós	Δ (%)	Pré	Pós	Δ (%)	Pré	Pós	Δ (%)
VO2max (L/min)	19,4	19,6	1,0	19,4	23,2	20	24,6	29,5	19,9
Tempo até exaustão (min)	7	19	171,4	9	10	11	11	14,5	31,8
LAV (min)	2,5	9	260,0	5	6	20	6	7	16,7
PCR (min)	6	11,5	91,7	7,5	8	7	10	10,5	5
Reserva cronotrópica (bpm)	69	73	5,8	66	64	-3	52	66	26,9
RFC 1min (bpm)	8	15	87,5	27	37	37	26	35	34,6
RFC 2min (bpm)	14	22	57,1	35	46	31	34	45	32,4

LAV, limiar anaeróbio ventilatório; PCR, ponto de compensação respiratória; RFC, recuperação da frequência cardíaca

Tabela 7. Qualidade de Vida e Limitações para atividades diárias

	Paciente 1			Paciente 2			Paciente 3		
	Pré	Pós	Δ (%)	Pré	Pós	Δ (%)	Pré	Pós	Δ (%)
SF-36 Função Física	20	40	100	70	80	14,3	40	65	62,5
SF-36 Componente Físico	28,5	38,3	34,4	42,3	40,4	-4,5	23,7	40,8	72,2
SF-36 Componente Mental	35,5	53,6	51	24,9	41,6	67,1	61,9	62,1	0,3
HAQ	1,65	1,54	-6,67	0,76	0,52	-26,3	2,29	1,3	-43,2

SF-36, *The Short Form-36 Health Survey Questionnaire*; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*

Tabela 8. Enzimas Musculares

	Paciente 1			Paciente 2			Paciente 3		
	Pré	Pós	Δ (%)	Pré	Pós	Δ (%)	Pré	Pós	Δ (%)
CPK (UI/L)	707	472	-33,2	955	891	-6,7	671	671	0
Aldolase (UI/L)	5,7	6	5,2	9,7	8,9	-8,2	14	11,9	-15

CPK, creatinofosfoquinase

7 DISCUSSÃO

O objetivo deste processo de doutoramento foi investigar o papel do exercício físico sobre aspectos clínicos de pacientes com PM e DM. Foram realizados dois estudos, sendo que o estudo principal avaliou, pela primeira vez, a segurança e a efetividade de um treino de força de baixa intensidade associado à oclusão vascular para estes pacientes, enquanto que, em um estudo subsequente de série de casos com uma sub-amostra de pacientes com resposta parcial ao tratamento medicamentoso, investigamos se, apesar da refratariedade ao tratamento, responderiam ao exercício físico convencional e, ainda, se seria seguro a sua realização por estes pacientes.

No primeiro estudo, foi demonstrado que o treino de força realizado com restrição do fluxo sanguíneo foi seguro, visto que nenhum paciente apresentou exacerbação da doença, elevação de CPK ou qualquer evento adverso relacionado ao mecanismo de treino durante o protocolo. Além disso, o TF-OV foi efetivo em combater diversos sintomas relacionados a estas miopatias como a fraqueza, a atrofia e a disfunção muscular, devolvendo a estes pacientes uma melhor qualidade de vida e um melhor desempenho na realização das atividades do dia-a-dia.

Na série de casos (Estudo 2) demonstramos a segurança de um programa de exercício aeróbio e de força para pacientes com PM mesmo com doença persistentemente ativa apesar do tratamento medicamentoso. Estes pacientes apresentaram ao final do treinamento melhora da capacidade aeróbia, redução

nas limitações para atividades diárias e melhora da qualidade de vida, sem provocar piora do nível das enzimas musculares.

Nossos achados estão de acordo com diversos estudos que já demonstraram a segurança e os benefícios da atividade física convencional para pacientes com PM e DM estáveis [Wiesinger et al., 1998, Alexanderson et al., 2007] ou mesmo com doença em atividade [Alexanderson et al., 2000; Varjú et al., 2003].

A inclusão do exercício físico no planejamento terapêutico dos pacientes com MII vem ganhando cada vez mais importância após alguns estudos demonstrarem que mesmo pacientes que atingem a remissão da doença com o tratamento medicamentoso desenvolvem uma disfunção muscular sustentada [Alexanderson et al., 2014]. Tal fato deve-se em grande parte a distúrbios do metabolismo aeróbio das fibras musculares secundários ao processo inflamatório, que poderiam ser minimizados com a prática de atividade física que, portanto, teria um importante papel no tratamento complementar destes pacientes [Park et al., 1994; Park et al., 1995; Okuma et al., 2007; Dastmalchi et al., 2007].

Diante destas evidências, o manejo dos pacientes com PM e DM tem mudado e, hoje, a prescrição de exercício físico para estes pacientes encontra respaldo na literatura e deve ser prescrito independente do estágio da doença. Nossos estudos trazem uma contribuição à literatura ao acrescentar dados sobre a realização de exercícios físicos por pacientes com miopatia grave, com elevação persistente de enzimas musculares apesar da terapia medicamentosa, e ainda sobre a instituição de um novo modelo de treinamento

de força realizado com oclusão vascular parcial para pacientes com PM e DM. Esta modalidade de treino de força já havia se mostrado capaz de aumentar a força e a massa muscular, além de melhorar a qualidade de vida de um paciente com MCI [Gualano et al., 2010].

Nos dois estudos observamos melhora clínica bastante significativa demonstrada pela queda expressiva no HAQ e pelo aumento em diversos parâmetros do SF-36. É conhecido que pacientes com MII evoluem com disfunção muscular sustentada, capacidade aeróbia reduzida e fadiga precoce, que prejudicam a qualidade de vida e o desempenho das atividades diárias [Alexanderson et al., 2014]. De fato, já foi demonstrado que pacientes com MII apresentam piores índices de qualidade de vida que a população normal mesmo quando estão em remissão [Ponyi et al., 2005]. Nós demonstramos que o exercício físico pode melhorar a qualidade de vida e a funcionalidade dos pacientes com PM e DM e, portanto, contribuir de forma significativa no tratamento destes indivíduos.

As melhoras observadas pelos pacientes no desempenho das atividades diárias avaliado pelo HAQ e na função física avaliada pelo SF-36 estão em concordância com a evidência de melhora paralela do desempenho nos testes funcionais (*timed-up-and-go* e *timed-stands test*) em ambos os estudos.

Outro resultado importante do primeiro estudo foi a queda do VAS tanto do médico quanto do paciente quando questionados sobre a atividade global da doença. Isso acrescenta mais um dado na avaliação da segurança do TF-OV para estes pacientes, e, juntamente com a evidência de estabilidade das enzimas musculares, minimiza a possibilidade de exacerbação da doença pelo

protocolo. Por outro lado, este dado ainda sugere que, mesmo para pacientes em remissão clínica, o exercício físico aumentou a percepção do controle da doença, o que pode ser justificado em parte pela melhora da qualidade de vida e da funcionalidade. Tal achado sinaliza para o importante papel complementar do exercício físico também para pacientes com resposta completa ao tratamento medicamentoso.

Nos dois estudos, observamos que os pacientes com PM e DM apresentam uma redução da capacidade aeróbia, evidenciada pelo VO_{2max} abaixo do esperado para a idade e o sexo [Herdy e Uhlendorf, 2011]. Sabe-se que a menor capacidade aeróbia está relacionada à piora da qualidade de vida e ao maior risco de morte por todas as causas [Varjú et al., 2003]. No estudo 2, após a intervenção, dois dos três pacientes aumentaram o VO_{2max} e o paciente 1, apesar de não ter obtido o mesmo resultado, apresentou aumento de 171% no tempo até exaustão e de 260% no tempo para atingir o limiar anaeróbio, que são outros parâmetros que também avaliam a capacidade aeróbia. Assim, a atividade física ao melhorar a capacidade aeróbia destes pacientes poderia, além de contribuir para uma melhor qualidade de vida, reduzir a mortalidade.

Com relação à força muscular, no estudo 2, os resultados foram muito heterogêneos entre os pacientes e, ainda, entre os grupos musculares avaliados de um mesmo paciente. Os três indivíduos realizaram exercícios de força para os principais grupos musculares de membros superiores e inferiores com uma intensidade de 8 a 12 RM (de acordo com a tolerância do paciente) e observamos um aumento da força global em apenas um paciente, sendo o maior percentual de ganho de força de apenas 11,4% no *leg-press*. Também

foi observado um melhor desempenho de musculatura de membros inferiores, já que na avaliação do *bench-press* apenas o paciente 3 apresentou ganho de força (8%). O pequeno ganho de força obtido pode-se dever à gravidade da doença destes pacientes que eram refratários ao tratamento medicamentoso e ao fato de estarem com doença ativa no momento da realização do protocolo de treinamento. Isto também foi sugerido em estudo de Varjú et al. (2003) em que foi comparada a força muscular de um grupo de pacientes com PM e DM ativa a outro grupo com doença estável, antes e após um treinamento de força de alta intensidade. Foi observada uma grande discrepância no ganho de força entre os grupos, sendo muito menor nos pacientes com doença em atividade, que foi de $17 \pm 31\%$, enquanto que no grupo de pacientes com doença controlada o ganho de força foi de $37 \pm 23\%$.

Por outro lado, no treino de força convencional, é conhecido que para se obter um aumento de força muscular significativo, a intensidade utilizada deve ser elevada ($\geq 70\%$ de 1RM) [Martin e Davies, 1984]. Sabemos que os pacientes acometidos por miopatias inflamatórias evoluem com uma marcante redução do desempenho muscular e fadiga precoce e, por isso, frequentemente apresentam dificuldades para treinar efetivamente com alta intensidade e isto também pode justificar o pequeno ganho de força muscular dos pacientes analisados no estudo 2. Assim, a busca por estratégias de treino de força que utilizam cargas mais leves e que poderiam, portanto, facilitar a execução dos exercícios por estes pacientes, faz-se necessário.

Neste contexto, o TF-OV de baixa intensidade, por já ter se mostrado capaz de aumentar a força e a massa muscular de forma semelhante a treinos de alta

intensidade [Takarada et al., 2002; Takarada et al., 2004], surgiu como uma alternativa interessante para a reabilitação destes pacientes. E, de fato, os pacientes do nosso estudo realizaram um treino de força com intensidade de apenas 30% de 1RM, associado à oclusão vascular parcial, e obtiveram um ganho de força significativo da musculatura dos membros inferiores, que foi de 19,6% no *leg-press* e de 25,2% no *leg-extension*. Concomitante ao ganho de força, demonstramos um aumento de 4,57% na área de secção transversa do músculo quadríceps destes pacientes, ou seja, ganho de massa muscular importante mesmo com um treino de força com cargas leves. Este é um achado importante visto que a atrofia muscular contribui significativamente para a disfunção muscular sustentada que estes pacientes desenvolvem. Os mecanismos que levam a atrofia muscular não estão totalmente esclarecidos, mas parece envolver desuso, uso de glicocorticoides, lesão muscular pelo processo inflamatório e falha na regeneração muscular [Loell e Lundberg 2011]. Nossos achados revelam que o TF-OV pode ser utilizado como uma estratégia terapêutica para combater a fraqueza e a atrofia muscular destes pacientes. Até o momento, os estudos indicam que o treino de força ao ser realizado com redução do fluxo sanguíneo para o músculo exercitado aumenta o estresse metabólico nas fibras musculares o que leva a um maior recrutamento de unidades motoras, síntese e liberação sistêmica de hormônios anabólicos e maior ativação de vias de síntese proteica nos miócitos [Pearson e Hussain, 2015]. Entretanto, os mecanismos fisiológicos envolvidos na resposta muscular adaptativa positiva desencadeada por este tipo de treino nos pacientes com MII precisam ser mais esclarecidos e não foram abordados neste estudo.

Os estudos apresentam ainda outras limitações. No estudo 2, a pequena casuística é a principal delas e no primeiro estudo, a falta de um grupo controle não treinado. Assim, existe a possibilidade do curso natural da doença ter influenciado os resultados do primeiro estudo, entretanto, isto é minimizado pelo curto período em que o protocolo foi realizado. Por outro lado, sabemos que a raridade da doença torna difícil o recrutamento de pacientes e a composição de grupos controles. Entretanto, futuros estudos randomizados e controlados ou, ainda, estudos com delineamento experimental intra-sujeitos são necessários para fortalecerem nossos achados. Outra limitação do segundo estudo foi não ter utilizado outros marcadores de atividade da doença, além das enzimas musculares, instituídos pelo IMACS (*International Myositis Assessment and Clinical Studies Group*) e, no primeiro estudo, ter utilizado apenas as enzimas musculares e o VAS do médico e do paciente.

Por fim, é importante salientar que o estudo que analisou os efeitos do TF-OV envolveu apenas pacientes com PM e DM crônicos e estáveis, não sendo possível generalizar nossos achados para pacientes em outros estágios da doença. Assim, no futuro, seria interessante testar a sua segurança e a sua efetividade para pacientes com doença ativa, que poderiam se beneficiar ainda mais de um programa de exercício que envolva baixa intensidade.

8 CONCLUSÃO

Nossos achados contribuem para ratificar a segurança do exercício físico para pacientes com PM e DM tanto com doença estável quanto ativa e demonstrou seu potencial efeito complementar no tratamento destes pacientes, principalmente para a melhora da qualidade de vida e da funcionalidade.

Além disso, uma nova modalidade de exercício físico foi testada, o TF-OV de baixa intensidade que se mostrou seguro e efetivo em promover aumento da força e da massa muscular dos pacientes com PM e DM estáveis, com consequente melhora do desempenho funcional e da qualidade de vida destes pacientes.

9 ANEXOS

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 15.4.09, **APROVOU** adendo (carta datada de 26.02.09) ao Protocolo de Pesquisa nº 1185/07, intitulado: "Efeitos do Treinamento de força associado à oclusão vascular em pacientes com miosite por corpúsculo de inclusão : estudo clínico randomizado e mecanismos" apresentado pelo Departamento de CLÍNICA MÉDICA;

Pesquisador (a) Responsável: **profa. Dra. Eloísa S.D.O.Bonfá**

CAPPesq, 17 de abril de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - URASIL

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **EFEITOS DO TREINAMENTO DE FORÇA ACOMPANHADO DE OCLUSÃO VASCULAR EM PACIENTES COM MIOSITES INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO E MECANISMOS**

PESQUISADOR: **Profª Drª Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá**

CARGO/FUNÇÃO: **Professora Titular**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **42708**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Disciplina de Reumatologia**

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO X

RISCO MAIOR

O risco é considerado baixo, uma vez que pode haver complicações decorrentes da realização da biópsia muscular.

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ANOS.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA:

A manifestação mais freqüente e importante da miosite por corpúsculo de inclusão é a diminuição da força muscular. Isto pode prejudicar ou até mesmo impedir a realização de muitas tarefas do seu dia-a-dia e comprometer a sua qualidade de vida. O treinamento físico pode melhorar essa fraqueza e restaurar (ou melhorar) a sua força muscular.

2. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS, INCLUINDO A IDENTIFICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS QUE SÃO EXPERIMENTAIS:

Levantaremos a sua ficha médica para conhecer a sua doença, os remédios que você toma, se você tem alguma outra doença além da miosite por corpúsculo de inclusão, além de outras informações médicas que possam ser úteis.

Você praticará exercícios físicos cuidadosamente planejados, duas (02) vezes por semana, durante oito (08) semanas, sob supervisão e acompanhamento de uma equipe especializada (médico, fisioterapeuta e professor de educação física).

Você passará por avaliações que incluirão questionários, testes físicos, coleta de sangue, exames de imagem (ressonância nuclear magnética das pernas) e uma pequena biópsia muscular da coxa, antes do início do estudo e após as oito semanas de treinamento. Além disso, será realizado um teste ergométrico antes do estudo para avaliar a sua capacidade física.

3. DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS:

Treinamento físico: durante o programa de exercícios você poderá sentir cansaço na primeira semana, o que provavelmente não acontecerá nas semanas seguintes.

Exame de sangue: a coleta de sangue poderá causar um leve desconforto no local da picada, que deve desaparecer em um dia.

Biópsia muscular: as complicações são raras. Alguns indivíduos podem sentir dor localizada por aproximadamente 24 horas após o procedimento; tal sensação não deve ser maior que a decorrente de um exercício de musculação intenso. Pode ocorrer sangramento e edema local, os quais devem ser tratados com aplicação breve de frio (gelo envolvido em saco e pano), compressão e elevação da perna. Tais complicações podem estender o período pelo qual o indivíduo sentirá dor, mas uma vez que a região não apresenta grandes vasos sanguíneos ou nervos, é extremamente rara a ocorrência de complicações desta natureza.

4. BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS:

Você será avaliado e iremos desenvolver um programa de exercícios adequado à sua condição clínica e física. Participando dele com regularidade você poderá melhorar a sua condição física, o que irá permitir que você faça suas atividades diárias com mais disposição.

Qualquer sintoma que você sinta durante a prática dos exercícios físicos, você deverá procurar o Ambulatório de Reumatologia (quinto andar, bloco 4A) do Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas (HC-FMUSP).

5. PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE POSSAM SER VANTAJOSOS PARA O INDIVÍDUO:

Você passará por um programa de exercícios cuidadosamente desenvolvido para a sua condição física e clínica que poderá levar a uma melhora da sua capacidade de executar as tarefas do dia-a-dia e diminuir a sensação de cansaço. Será acompanhado por médicos, fisioterapeutas e professores de educação física durante todo o período. Qualquer sintoma ou mudança na sua condição física poderá ser avaliado e tratado de forma adequada.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

O paciente (ou o seu responsável) terá total liberdade de perguntar sobre todos os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa a fim de que quaisquer dúvidas sejam esclarecidas.

A qualquer momento, você poderá optar por deixar de participar do estudo sem que isso prejudique a continuidade da assistência médica prestada. Caso ocorra algum dano à saúde decorrente da pesquisa, será assegurado o seu direito de receber assistência médica no Hospital das Clínicas (HC-FMUSP).

As suas informações pessoais serão mantidas em segredo. Os dados coletados serão usados apenas para fins de publicação científica.

Não cabe o direito de receber indenização, uma vez que você entrou por sua própria vontade no projeto e tem a liberdade para sair dele quando quiser.

**V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO
ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS
CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS**

- **Profª Drª Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá**

Av. Dr. Arnaldo de Carvalho, 455, 3º andar

Telefone: 3061-7490

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 2008.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO C - ARTIGOS PUBLICADOS

Os estudos foram publicados em revistas científicas internacionais e podem ser acessados através das seguintes referências e *links*:

1- Mattar MA, Gualano B, Perandini LA, Shinjo SK, Lima FR, Sá-Pinto AL, Roschel H. Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 25;16(5):473.

<http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-014-0473-5>

2- Mattar MA, Gualano B, Roschel H, Perandini LA, Dassouki T, Lima FR, Shinjo SK, de Sá Pinto AL. Exercise as an adjuvant treatment in persistent active polymyositis. *J Clin Rheumatol*. 2014 Jan;20(1):11-5.

http://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/2014/01000/Exercise_as_an_Adjuvant_Treatment_in_Persistent.2.aspx

10 REFERÊNCIAS

Abe T, Yasuda T, Midorikawa T, Sato Y, Kearns CF, Inoue K, Koizumi K, Ishii N. Skeletal muscle size and circulating IGF-1 are increased after two weeks of twice daily Kaatsu resistance training. *Int J Kaatsu Training Res.* 2005;1: 7–14.

Adams GR. Invited review: autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol.* 2002;93(3):1159–67.

Alemo Munters L, Dastmalchi M, Katz A, Esbjornsson M, Loell I, Hanna B, Liden M, Westerblad H, Lundberg IE, Alexanderson H. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res Ther.* 2013 Aug 13;15(4):R83.

Alemo Munters L, Dastmalchi M, Andgren V, Emilson C, Bergegard J, Regardt M, Johansson A, Orefelt Tholander I, Hanna B, Liden M, Esbjornsson M, Alexanderson H. Improvement in health and possible reduction in disease activity using endurance exercise in patients with established polymyositis and dermatomyositis: a multicenter randomized controlled trial with a 1-year open extension followup. *Arthritis Care Res.* 2013b;65:1959–68.

Alemo Munters L, van Vollenhoven R, Alexanderson H. Patient preference assessment reveals disease aspects not covered by recommended outcomes in polymyositis and dermatomyositis. *ISRN Rheumatol*. 2011;2011:463124.

Alexanderson H, Crofford LJ, Lundberg IE. New insights into the benefits of exercise for muscle health in patients with idiopathic inflammatory myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Jul;16(7):429.

Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;57:768–777.

Alexanderson H, Stenström CH, Lundberg IE. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:608–611.

Alexanderson H; Stenstrom CH; Jenner G; Lundberg I. The safety of resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(5):295-301.

Baschung Pfister P, de Bruin ED, Tobler-Ammann BC, Maurer B, Knols RH. The relevance of applying exercise training principles when designing therapeutic interventions for patients with inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2015 Oct;35(10):1641-54.

Bertolucci F, Neri R, Dalise S, Venturi M, Rossi B, Chisari C. Abnormal lactate levels in patients with polymyositis and dermatomyositis: the benefits of a specific rehabilitative program. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014 Apr;50(2):161-9.

Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, Zlotchenko E, Scrimgeour A, Lawrence JC, Glass DJ, Yancopoulos GD. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol.* 2001;3(11):1014–9.

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) *N Engl J Med.* 1975;292:344–7.

Brown LE, Weir JP. ASEP Procedures Recommendation I: Accurate Assessment of Muscular Strength and Power. *Journal of Exercise Physiology Online*, 2001;4: p. 21.

Cannon JG, Meydani SN, Fielding RA, Fiatarone MA, Heydani M, Farhangmehr M, Orencloe SF, Blumberg JB, Evans WJ. Acute phase response in exercise. II. Association between vitamin E, cytokines, and muscle proteolysis. *Am J Physiol* 1991;260:R1235-R1240.

Cea G, Bendahan D, Manners D, Hilton-Jones D, Lodi R, Styles P, Taylor DJ. Reduced oxidative phosphorylation and proton efflux suggest reduced capillary blood supply in skeletal muscle of patients with dermatomyositis and polymyositis: a quantitative ³¹P-magnetic resonance spectroscopy and MRI study. *Brain* 2002;125:1635-45.

Ciconelli, R. M., Ferraz, M. B., Santos, W., Meinão, I., & Quaresma, M. R. Tradução para a língua portuguesa e validação do Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida SF-36. *Revista Brasileira de Reumatologia* 1999;39(3),143-150.

Cook SB, Murphy BG, Labarbera KE. Neuromuscular function after a bout of low-load blood flow-restricted exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):67–74.

Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971–982.

Dalakas MC, Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Apr;37(3):226-42.

Dastmalchi M, Alexanderson H, Loell I, Stahlberg M, Borg K, Lundberg IE, Esbjornsson M: Effect of physical training on the proportion of slow-twitch type I muscle fibers, a novel nonimmune-mediated mechanism for muscle impairment in polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007,57:1303–1310.

Davis JA. Anaerobic threshold: a review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:6-18.

Englund P, Nennesmo I, Klareskog L, Lundberg IE. Interleukin-1alpha expression in capillaries and major histocompatibility complex class I expression in type II muscle fibers from polymyositis and dermatomyositis patients: important pathogenic features independent of inflammatory cell clusters in muscle tissue. *Arthritis Rheum* 2002;46:1044–1055.

Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993;20:1340–1344.

Fujita S, Abe T, Drummond MJ, Cadenas JG, Dreyer HC, Sato Y, Volpi E, Rasmussen BB. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol*. 2007;103(3):903–10.

Gazeley DJ, Cronin ME. Diagnosis and treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Ther Adv Musculoskele Dis*. 2011;3(6):315-324.

Goldspink G. Cellular and molecular aspects of muscle growth, adaptation and ageing. *Gerodontology*. 1998;15(1):35–43.

Goto K, Ishii N, Kizuka T, Takamatsu K. The impact of metabolic stress on hormonal responses and muscular adaptations. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:955–963.

Goto K, Nagasawa M, Yanagisawa O, Kizuka T, Ishii N, Takamatsu K. Muscular adaptations to combinations of high- and low-intensity resistance exercises. *J Strength Cond Res* 2004;18:730–737.

Gualano B, Neves M Jr, Lima FR, Pinto AL, Laurentino G, Borges C, Baptista L, Artioli GG, Aoki MS, Moriscot A, Lancha AH Jr, Bonfa E, Ugrinowitsch C: Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: a case study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2010;42, 250–254.

Harris-Love MO, Shrader JA, Koziol D, Pahlajani N, Jain M, Smith M, Cintas HL, McGarvey CL, James-Newton L, Pokrovnichka A, Moini B, Cabalar I, Lovell DJ, Wesley R, Plotz PH, Miller FW, Hicks JE, Rider LG. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:134-139.

Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:1183–90.

Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol.* 1965;28:560–80.

Henriques-Pons A, Nagaraju K. Nonimmune mechanisms of muscle damage in myositis: role of the endoplasmic reticulum stress response and autophagy in the disease pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Nov;21(6):581-7.

Herdy AH, Uhlendorf D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Jan; 96(1):54-9.

Hicks JE, Miller F, Plotz P, Chen TH, Gerber L. Isometric exercises increases strength and does not produce sustained creatine phosphokinase in a patient with polymyositis. *J Rheumatol* 1993;20:1399–1401.

Hollister JR. The untoward effects of steroid treatment on the musculoskeletal system and what to do about them. *J Asthma* 1992;29:363–8.

Iaccarino L. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. *Autoimmun Highlights* 2014;5:87–94.

Kovacs SO, Kovacs SC. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:899–920.

Laurentino GC, Ugrinowitsch C, Roschel H, Aoki MS, Soares AG, Neves M Jr, Aihara AY, Fernandes Ada R, Tricoli V. Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44(3):406–12.

Laurentino, G, Ugrinowitsch, C, Aihara, AY, Fernandes, AR, Parcell, AC, Ricard, M, Tricoli V. Effects of strength training and vascular occlusion. *Int J Sports Med*, 2008;29: p. 664-7.

Levine TD. History of dermatomyositis. *Arch Neurol*. 2003;60:780–2.

Loell I, Lundberg IE. Can muscle regeneration fail in chronic inflammation: a weakness in inflammatory myopathies? *J Intern Med*. 2011;269:243–57.

Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Abe T, Bembien MG. The anabolic benefits of venous blood flow restriction training may be induced by muscle cell swelling. *Med Hypotheses*. 2012 Jan;78(1):151–4.

Loenneke JP, Fahs CA, Wilson JM, Bembien MG. Blood flow restriction: the metabolite/volume threshold theory. *Med Hypotheses*. 2011;77(5):748–52.

Madarame H, Neya M, Ochi E, Nakazato K, Sato Y, Ishii N. Cross-Transfer Effects of Resistance Training with Blood Flow Restriction. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Feb;40(2):258-63.

Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, Courtois H. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001;28:2230-7.

Martin JN, Davies CTM. Adaptative response of mammalian skeletal muscle to exercise with high loads. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;52:139-155.

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.

Nielsen JL, Aagaard P, Bech RD, Nygaard T, Hvid LG, Wernbom M, Suetta C, Frandsen U. Proliferation of myogenic stem cells in human skeletal muscle in response to lowload resistance training with blood flow restriction. *J Physiol*. 2012 Sep 1;590(17):4351-61.

Oddis C V, Rider LG, Reed AM, Ruperto N, Brunner HI, Koneru B, Feldman BM, Giannini EH, Miller FW. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005;52:2607–2615.

Okuma H, Kurita D, Ohnuki T, Haida M, Shinohara Y. Muscle metabolism in patients with polymyositis simultaneously evaluated by using ³¹P-magnetic resonance spectroscopy and near-infrared spectroscopy. *Int J Clin Pract*. 2007;61:684–9.

Park JH, Olsen NJ, King L Jr, Vital T, Buse R, Kari S, Hernanz-Schulman M, Price RR. Use of magnetic resonance imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the amyopathic and myopathic variants of dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):68-77.

Park JH, Vital TL, Ryder NM, Hernanz-Schulman M, Partain CL, Price RR, Olsen NJ. Magnetic resonance imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy provide unique quantitative data useful in the longitudinal management of patients with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1994;37:736-46.

Pearson SJ, Hussain SR. A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy. *Sports Med*. 2015 Feb;45(2):187-200.

Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Ann Intern Med* 1989;111:143-57.

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.

Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Váncsa A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2005;44:83-8.

Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, Herbelin L, Barohn R, Isenberg D, Miller FW. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S118-57.

Santos AR, Neves MT Jr, Gualano B, Laurentino GC, Lancha AH Jr, Ugrinowitsch C, Lima FR, Aoki MS. Blood flow restricted resistance training attenuates myostatin gene expression in a patient with inclusion body myositis. *Biol Sport*. 2014 Jun;31(2):121-4.

Shinohara M, Kouzaki M, Yoshihisa T, and Fukunaga T. Efficacy of tourniquet ischemia for strength training with low resistance. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol*. 1998;77:189–191.

Takada S, Okita K, Suga T, Omokawa M, Kadoguchi T, Sato T, Takahashi M, Yokota T, Hirabayashi K, Morita N, Horiuchi M, Kinugawa S, Tsutsui H, . Low-intensity exercise can increase muscle mass and strength proportionally to enhanced metabolic stress under ischemic conditions. *J Appl Physiol*. 2012;113(2):199–205.

Takarada Y, Nakamura Y, Aruga S, Onda T, Miyazaki S, Ishii N. Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J Appl Physiol*. 2000a;88(1):61–5.

Takarada Y, Sato Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2002;86:308—14.

Takarada Y, Takazawa H, Sato Y, Takebayashi S, Tanaka Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2000b Jun;88(6):2097-106.

Takarada Y, Tsuruta T, Ishii N. Cooperative effects of exercise and occlusive stimuli on muscular function in low-intensity resistance exercise with moderate vascular occlusion. *Jpn J Physiol* 2004;54:585—92.

Tatsumi R, Liu X, Pulido A, et al. Satellite cell activation in stretched skeletal muscle and the role of nitric oxide and hepatocyte growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290(6):C1487–94.

van der Stap DK , Rider LG, Alexanderson H, Huber AM, Gualano B, Gordon P, van der Net J, Mathiesen P, Johnson LG, Ernste FC, Feldman BM, Houghton KM, Singh-Grewal D, Kutzbach AG, Munters LA, Takken T. Proposal for a Candidate Core Set of Fitness and Strength Tests for Patients with Childhood or Adult Idiopathic Inflammatory Myopathies. *J Rheumatol*. 2016 Jan; 43(1):169-76.

Varjú C, Petho E, Kutas R, Czirjak L. The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermatomyositis. *Clin Rehabil*. 2003;17:83–7.

Warhol MJ, Siegel AJ, Evans WJ, Silverman LM. Skeletal muscle injury and repair in marathon runners after competition. *Am J Pathol* 1985;118:331-339.

Wernbom M, Apro W, Paulsen G, Nilsen TS, Blomstrand E, Raastad T. Acute low-load resistance exercise with and without blood flow restriction increased protein signalling and number of satellite cells in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(12):2953–65.

Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M, Seeber A, Ebenbichler G, Sturm B, Kerschman K, Smolen J, Graninger W. Benefit of 6-months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1338–42.

Wiesinger GF, Quittan M, Nuhr M, Volc-Platzer B, Ebenbichler G, Zehetgruber M, Graninger W. Aerobic capacity in adult dermatomyositis/polymyositis patients and healthy controls. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1-5.