

**JEAN MARCOS DE SOUZA**

**Segurança e eficácia do exercício físico nas  
miopatias necrosantes imunomediadas**

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

Programa: Ciências do Sistema  
Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

**SÃO PAULO**

**2019**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Jean Marcos de  
Segurança e eficácia do exercício físico nas  
miopatias necrosantes imunomediadas / Jean Marcos  
de Souza. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Ciências do Sistema  
Musculoesquelético.

Orientador: Samuel Katsuyuki Shinjo.

Descritores: 1.Desempenho atlético 2.Exercício  
3.Força muscular 4.Imagem por ressonância magnética  
5.Imunoglobulinas 6.Miosite 7.Treinamento de  
resistência

USP/FM/DBD-196/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

*À **Paula**, minha amada esposa, e a **minha família**, que nos momentos de minha ausência e distância doaram também de si para que este trabalho fosse possível.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, não somente pela contribuição fundamental na minha formação e no desenvolvimento deste trabalho, mas também pela sua jornada constante e inspiradora em busca de uma Medicina mais crítica e ponderada.

Agradeço aos demais professores, médicos assistentes e funcionários do Serviço de Reumatologia pela paciência e pelo empenho na minha formação, garantindo que eu sempre recebesse um conteúdo e um treinamento de altíssima qualidade.

Agradeço especialmente a Letícia Alves Perin, Diego Sales de Oliveira, Rafael Giovani Misse, Alexandre Moura dos Santos, Isabela Bruna Pires Borges e Marilda Guimarães Silva, todos colegas do grupo de Miopatias Inflamatórias, que me ajudaram com os treinos dos pacientes e com a análise laboratorial.

## RESUMO

De Souza JM. *Segurança e eficácia do exercício físico nas miopatias necrosantes imunomediadas* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo; 2019.

**Objetivos:** Descrever retrospectivamente uma série de casos de pacientes com miopatia necrosante imunomediada (MNIM), avaliando os efeitos de uma terapia de indução com metilprednisolona (MP) associada ou não à imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) sobre a condição muscular tardia, vista por ressonância magnética muscular, e sobre parâmetros de atividade de doença. A seguir, avaliar prospectivamente os efeitos de um programa de treinamento físico combinado assistido nesta amostra sobre a segurança, condição clínica, capacidade aeróbia, força e função muscular. **Métodos:** Foram inicialmente avaliados em uma análise longitudinal 13 pacientes com MNIM (4 com autoanticorpos anti-hidroxi-metilglutaril coenzima A redutase e 9 com anti-partícula reconhecadora de sinal), no período de 2012 a 2018. Por protocolo institucional, estes pacientes foram tratados ao diagnóstico com um esquema de indução com pulsoterapias de MP associadas ou não à IGIV. Foram analisados os dados clínicos e laboratoriais para cálculo dos critérios de resposta do *International Myositis Assessment & Clinical Study Group* (IMACS) antes do tratamento e no final do segmento, bem como a ressonância magnética de coxa ao final do segmento, pela qual se quantificaram os níveis de atrofia, edema e liposs substituição. Adicionalmente, em uma análise quasi-experimental, 8 pacientes da primeira amostra foram também submetidos a um programa de treinamento físico supervisionado combinando exercícios aeróbicos e resistidos, duas vezes por semanas, por 12 semanas. Finalmente, foram comparados, antes e após o programa de treinamento, os dados de: capacidade aeróbia, através do teste cardiopulmonar de esforço; força, através do teste de 1 repetição máxima (RM) no supino e no *leg press*; e função muscular, através do teste *sit-to-stand* (STS) e do teste *timed up-and-go* (TUG). **Resultados:** Na primeira amostra, composta por 9 mulheres e 4 homens, a idade média dos pacientes ao diagnóstico foi de 53,5 anos e o tempo médio de sintomas até o

diagnóstico foi de 4 meses. Todos os pacientes receberam terapia com MP e/ou IGIV. Após uma média de 39 meses de seguimento, todos os parâmetros do IMACS melhoraram de uma forma significativa em relação aos parâmetros basais. Nove pacientes obtiveram resposta clínica completa e, entre eles, dois tiveram remissão completa. Onze pacientes interromperam o uso de glicocorticoides no final desta fase. Apenas 2 pacientes tiveram atrofia muscular ou liposs substituição classificada como moderada à ressonância magnética, com o restante apresentando achados normais ou leves. Oito pacientes da amostra inicial continuaram o estudo e terminaram o protocolo de treinamento. Nenhuma ativação de doença, agravamento dos escores do IMACS ou eventos adversos foram observados durante todo o período de treinamento. Os pacientes também aumentaram a capacidade aeróbia (tempo para atingir o limiar anaeróbico e tempo para atingir a exaustão), força muscular (1 RM do supino) e função muscular (STS). **Conclusão:** Nesta série de casos, o tratamento precoce com pulsoterapias de MP e/ou IGIV com o objetivo de resposta clínica completa pode ter sido uma estratégia eficaz de tratamento para a MNIM, atuando sobre os parâmetros de atividade de doença e possivelmente sobre o dano muscular acumulado visto pela ressonância magnética. Ademais, o treinamento físico combinado supervisionado em pacientes MNIM se mostrou seguro e eficaz, promovendo aumento de capacidade aeróbia, força e função muscular.

**Descritores:** Desempenho atlético; exercício; força muscular; imagem por ressonância magnética; miosite; imunoglobulinas; treinamento de resistência.

## ABSTRACT

De Souza JM. *Safety and efficacy of physical exercise in immune-mediated necrotizing myopathies* [Thesis]. Sao Paulo: Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo"; 2019.

**Objectives:** To describe retrospectively a case series of patients with immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), evaluating the effects of an induction therapy with methylprednisolone (MP) associated or not with intravenous human immunoglobulin (IVIG) on late muscle condition, as seen by muscle magnetic resonance imaging, and on parameters of disease activity. Next, to evaluate prospectively the effects of an assisted and combined physical training program in this sample regarding safety, clinical status, aerobic capacity, muscle strength and function. **Methods:** Thirteen patients with IMNM (4 patients with anti-hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A reductase autoantibodies and 9 patients with anti-signal-recognition particle) were initially evaluated in a longitudinal analysis, from 2012 to 2018. By institutional protocol, these patients were treated at diagnosis with an induction scheme with MP pulse therapies associated or not with IVIG. The clinical and laboratory data to calculate the response criteria of the International Myositis Assessment & Clinical Study Group (IMACS) before treatment and at the end of the segment, as well as the magnetic resonance imaging of the thigh at the end of the segment, in order to assess atrophy, edema and fat replacement, were quantified. Additionally, in a quasi-experimental analysis, eight patients of the first sample were also submitted to a supervised physical training program combining aerobic and resisted exercises, twice a week, for 12 weeks. Finally, before and after the training program, the following data were compared: aerobic capacity, through cardiopulmonary exercise test; strength, through the maximal repetition test (RM) in the bench press and in the leg press; and muscular function, through the sit-to-stand test (STS) and the timed up-and-go (TUG) test. **Results:** In the first sample, composed of 9 women and 4 men, the mean age of the patients at diagnosis was 53.5 years and the mean duration of symptoms until the diagnosis was 4 months. All patients received MP and/or IVIG therapy. After an average of 39 months of

follow-up, all IMACS parameters improved significantly over baseline parameters. Nine patients had complete clinical response and, among them, two had complete remission. Eleven patients discontinued the use of glucocorticoids at the end of this phase. Only 2 patients had muscle atrophy or fat replacement classified as moderate in magnetic resonance, with the remainder presenting normal or mild findings. Eight patients in the initial sample continued the study and completed the training protocol. No disease activation, worsening of IMACS scores or adverse events were observed throughout the training period. Patients also increased aerobic capacity (time to reach the anaerobic threshold and time to achieve exhaustion), muscle strength (1 RM of the bench press) and muscle function (STS). **Conclusion:** In this case series, early treatment with MP and/or IVIG pulse therapy with the objective of complete clinical response may have been an effective treatment strategy for IMNM, acting on the parameters of disease activity and possibly on the accumulated muscle damage seen by magnetic resonance imaging. In addition, the supervised combined physical training in IMNM patients was shown to be safe and effective, increasing aerobic capacity, strength and muscle function.

**Descriptors:** Athletic performance; exercise; immunoglobulins; magnetic resonance imaging; muscle strength; myositis; resistance training.



# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	01
1.1. CONTEXTO HISTÓRICO .....	02
1.2. BASES FISIOPATOLÓGICAS DAS MIOPATIAS NECROSANTES IMUNOMEDIADAS .....	04
1.3. TERAPIA FARMACOLÓGICA NAS MIOPATIAS NECROSANTES IMUNOMEDIADAS .....	09
1.4. PROGRESSÃO RADIOLÓGICA NAS MIOPATIAS NECROSANTES IMUNOMEDIADAS .....	13
1.5. REABILITAÇÃO FÍSICA.....	15
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	17
<b>3. MÉTODOS</b> .....	19
3.1. PRIMEIRA FASE.....	20
3.1.1. DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES.....	20
3.1.2. AVALIAÇÃO DOS DADOS DOS PACIENTES .....	22
3.2. SEGUNDA FASE .....	24
3.2.1. DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES.....	24
3.2.2. AVALIAÇÃO FÍSICA.....	25
3.2.3. PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO .....	26
3.2.4. SEGURANÇA E ADESÃO.....	27
3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
<b>4. RESULTADOS</b> .....	29
4.1. PRIMEIRA FASE.....	30
4.1.1. SÉRIE DE CASOS .....	38
4.2. SEGUNDA FASE .....	48
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	56
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	65

<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>67</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>77</b>
Anexo A - APROVAÇÃO DOS PROJETOS PELO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS (HCFMUSP) – SÃO PAULO .....	78
Anexo B - QUESTIONÁRIOS DE ATIVIDADE DE DOENÇA .....	83
Anexo C - DESCRITIVO DOS EXERCÍCIOS RESISTIDOS DA FASE DE INTERVENÇÃO .....	86
Anexo D - PUBLICAÇÕES .....	88

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AZA	Azatioprina
CP	Ciclosporina
CPK	Creatinofosfoquinase
DM	Dermatomiosite
EM	Esforço máximo
EVA	Escala visual analógica
F	Sexo feminino
FC	Frequência cardíaca
GC	Glicocorticoide
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HMGCR	Hidroxi-metil-glutaril coenzima A redutase
ICAM	<i>Intercellular adhesion molecule</i>
IL	Interleucina
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
Ig	Imunoglobulina
IGIV	Imunoglobulina humana intravenosa
IMACS	<i>International Myositis Assessment &amp; Clinical Studies Group</i>
IMC	Índice de massa corporal
LA	Limiar anaeróbio
M	Sexo masculino
MAS	Miopatias autoimunes sistêmicas
MCI	Miosite por corpos de inclusão
MMF	Micofenolato de mofetila
MMT	<i>Manual Muscle Testing</i>
MNIM	Miopatia necrosante imunomediada
MP	Metilprednisolona
MTX	Metotrexato
MYOACT	<i>Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale</i>
PCR	Ponto de compensação respiratória

PM	Polimiosite
RNF	<i>Ring finger protein</i>
RIM	<i>Rituximab In Myositis</i>
RM	Repetição máxima
RTX	Rituximabe
SRP	<i>Signal recognition particle</i>
STS	Teste <i>sit-to-stand</i>
TE	Tamanho do efeito
TUG	Teste <i>timed-up-and-go</i>
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxigênio
VO <sub>2max</sub>	Consumo máximo de oxigênio

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Características gerais dos 13 pacientes com miopatia necrosante imunomediada .....	33
<b>TABELA 2</b> - Desfechos clínicos e laboratoriais dos 13 pacientes com miopatia necrosante imunomediada.....	34
<b>TABELA 3</b> - Descrição do tratamento dos 13 pacientes com miopatia necrosante imunomediada .....	35
<b>TABELA 4</b> - Correlação entre resposta clínica e condição muscular avaliada pela ressonância magnética tardia. ....	36
<b>TABELA 5</b> - Dados gerais, clínicos e farmacológicos dos 8 pacientes selecionados para a fase de intervenção .....	51
<b>TABELA 6</b> - Comparação da atividade de doença antes e depois do treinamento físico dos 8 pacientes selecionados para a fase de intervenção .....	52
<b>TABELA 7</b> - Capacidade aeróbia, força e funcionalidade muscular antes e depois do treinamento físico dos 8 pacientes selecionados para a fase de intervenção .....	53

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Sequências de ressonância magnética muscular das coxas de pacientes selecionados do presente estudo, e comparação com os casos descritos na literatura..... 37
- FIGURA 2** - Esquema ilustrando o recrutamento de pacientes do estudo ..... 50
- FIGURA 3** - Dados individuais de capacidade aeróbia antes e após o treinamento físico ..... 54
- FIGURA 4** - Dados individuais de força e funcionalidade muscular antes e após o treinamento físico ..... 55

# 1. Introdução

## 1.1. CONTEXTO HISTÓRICO

As miopatias autoimunes sistêmicas (MAS) são um grupo heterogêneo de doenças reumatológicas sistêmicas, crônicas, raras, associadas à alta morbidade e à incapacidade funcional. Na sua descrição inicial, Bohan e Peter descreveram dois espectros da doença: a polimiosite (PM) - com as manifestações musculares, e a dermatomiosite (DM) - com as manifestações musculares e cutâneas (BOHAN & PETER, 1975).

Motivados pela heterogeneidade na apresentação clínica dos pacientes, não totalmente contemplada à época de Bohan e Peter (BOHAN & PETER, 1975), Engel e Arahata passaram a enfatizar as alterações histológicas encontradas nas biópsias musculares, como diferenciadores entre as diversas MAS (ENGEL & ARAHATA, 1986). Desde então, muito valor passou a ser dado à presença, por exemplo, de infiltrado inflamatório muscular como definidor de miopatia inflamatória.

Seguiram-se, então, as séries de casos de Emslie-Smith & Engel (EMSLIE-SMITH & ENGEL, 1991) e de Bronner *et al.* (BRONNER *et al.*, 2003), que avaliaram pacientes com apresentação clínica de DM ou PM, mas com biópsias com fibras musculares predominantemente necróticas, com pouco ou nenhum infiltrado inflamatório. Até então, a presença exclusiva de necrose nas fibras musculares, embora fosse aceita como miopatia possível (DALAKAS, 1991), sugeria preferencialmente diagnósticos não autoimunes, como rabdomiólise, distrofias musculares, glicogenoses, neoplasias ou doenças endócrinas (LEVIN *et al.*, 1998; BRONNER *et al.*, 2003). Como os pacientes apresentaram uma boa resposta a glicocorticoide, a causa inflamatória passou a ser aventada para algumas miopatias



do polo necrosante (BRONNER *et al.*, 2003). Assim sendo, em 2003, pela primeira vez, o *European Neuromuscular Centre* incluiu a as miopatias necrosantes imunomediadas (MNIM) como um subgrupo específico de MAS nos seus critérios classificatórios (HOOGENDIJK *et al.*, 2004). Desde então, o termo MAS tem sido preferido em relação ao antigo termo miopatias inflamatórias, justamente pela não obrigatoriedade da inflamação primária no anatomopatológico (SHINJO, 2017).

O reconhecimento de autoanticorpos específicos envolvidos na fisiopatogênese de um tipo singular de MAS, que viria posteriormente a ser descrita como a MNIM, foi sugerida inicialmente em um relato de caso da década de 80 (REEVES *et al.*, 1986). Reeves *et al.* descreveram um paciente com PM e anticorpos dirigidos contra uma proteína de 54 kDa pertencente à partícula reconhecedora de sinal (*signal recognition particle*, SRP), um complexo proteico citoplasmático que liga sequências sinalizadoras de peptídeos em proteínas recém-sintetizadas e facilita a sua translocação até o retículo endoplasmático (REEVES *et al.*, 1986). Estudos dos 20 anos seguintes revelaram que outras subunidades da SRP também podem ser alvos de autoanticorpos em pacientes com MAS (TARGOFF *et al.*, 1990; SATOH *et al.*, 2005) e que, na presença destes anticorpos, os pacientes em geral evoluíam com quadros agudos ou subagudos, agressivos, refratários, com pouco ou nenhum acometimento cutâneo e pouca inflamação muscular vista na análise histológica (MILLER *et al.*, 2002; HENGSTMAN *et al.*, 2006).

Posteriormente, foi descrita a presença de autoanticorpos dirigidos contra proteínas de 200 kDa e 100 kDa no soro de diversos pacientes com MNIM (CHRISTOPHER-STINE *et al.*, 2010), um complexo que viria pouco depois a ser reconhecido como a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMGCR), o alvo

das estatinas. Como a associação entre o uso de estatina e o desenvolvimento de uma miopatia necrosante com aspectos autoimunes (e não somente tóxicos) já havia sido descrita (NEEDHAM *et al.*, 2007), os meios científicos passaram a observar a estreita relação dos hipolipemiantes com a fisiopatogênese da MNIM e com a formação de autoanticorpos. Sabe-se, entretanto, atualmente, que nem todos os pacientes com anticorpos anti-HMGCR foram expostos às estatinas (MAMMEN, 2014; BERGUA *et al.*, 2016) e outros mecanismos ainda obscuros devem participar desta fisiopatogênese.

Até o presente momento, os anti-SRP e anti-HMGCR são considerados os dois autoanticorpos específicos para MNIM. Entretanto, aproximadamente 30% dos pacientes com MNIM podem não apresentar no soro nenhum desses autoanticorpos (BERGUA *et al.*, 2016).

## **1.2. BASES FISIOPATOLÓGICAS DAS MIOPATIAS NECROSANTES IMUNOMEDIADAS**

Cada vez mais, as MAS tem sido subdivididas e fenótipos completamente diferentes emergem. Nos últimos anos, diversos estudos têm avaliado as bases fisiopatológicas das MAS, porém, à luz dos conhecimentos precedentes, a síndrome antissintetase ainda era pouco conhecida e a MNIM era compreendida apenas como um subtipo de PM. Estas imprecisões demonstram como o conhecimento sobre as MAS é recente, especialmente no que se refere à MNIM, que foi um dos últimos subtipos descritos.

Tomando como base o conhecimento fisiopatológico das MAS como um todo - uma extrapolação que deve ser vista com cautela, haja vista a apresentação clínica particular das MNIM em relação às demais MAS -, entende-se que se originam de uma predisposição genética à autoimunidade, através de polimorfismos de genes do *human leucocyte antigen* (MAUNDRELL *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2017), associada a exposições ambientais diversas, como infecções (MORGAN *et al.*, 1989; BOWLES *et al.*, 1987; SOULAS *et al.*, 2005), neoplasias (HILL *et al.*, 2001) e drogas (MAMMEN *et al.*, 2011; POSTOW *et al.*, 2018). Esta combinação levaria a uma quebra da imunotolerância com desenvolvimento de autoimunidade. Os mecanismos de doença mediados pelo sistema imune compreendem hiperativação das vias relacionadas aos interferons do tipo I (GREENBERG, 2010), IL-1 (LUNDBERG, 2001) e possivelmente IL-17 e suas correlatas, com estudos mostrando redução dos seus níveis após tratamento (ZHENG *et al.*, 2017). A participação do linfócito B é relevante na resposta imune (SHIMOJIMA *et al.*, 2017), uma vez que a presença de determinados anticorpos se relaciona fortemente com a apresentação fenotípica e o prognóstico (MIMORI *et al.*, 2007). Desta forma, o bloqueio do linfócito B continua sendo a terapia mais eficaz demonstrada para MAS até o momento (ODDIS *et al.*, 2013; AGGARWAL *et al.*, 2014).

A correlação entre o mecanismo de lesão inflamatória, ou seja, invasão direta do músculo pelas células inflamatórias com destruição das fibras, e os sintomas não é linear. Deste modo, autores defendem que mecanismos não diretamente imunes e mesmos não-imunes participam da disfunção muscular que acompanha as MAS. O papel da hipóxia muscular, por exemplo, foi estudado por espectroscopia por ressonância magnética, demonstrando anormalidades metabólicas nos níveis de

fosfocreatina dos pacientes com MAS, acentuado após sessões de exercício físico (NEWMAN & KURLAND, 1992; PARK *et al.*, 1994; PARK *et al.*, 1995). Este efeito foi observado mesmo em pacientes sem evidência de atividade (PARK *et al.*, 1995), apontando para um eventual papel da disfunção endotelial na fisiopatogênese dos pacientes com MAS. Este mecanismo é especialmente importante à luz dos conhecimentos publicados por Shreeniwas *et al.* (SHREENIWAS *et al.*, 1992), que demonstraram que a hipóxia promove aumento da expressão de IL-1 e ICAM-1, criando um ciclo entre inflamação e hipóxia.

Do ponto de vista dos mecanismos não-imunes, ao menos 3 vias da homeostase celular podem estar alteradas nas MAS e contribuir para o seu quadro clínico: vias do retículo endoplasmático e sarcoplasmático relacionadas ao dobramento de proteínas; vias celulares relacionadas à autofagia; e vias mitocondriais de metabolismo oxidativo.

No que se refere ao estresse do retículo endoplasmático, por exemplo, um estudo de 2005 mostrou que pacientes com miosite por corpos de inclusão (MCI) esporádica possuem desregulação na ação da *ring finger protein* (RNF)-5, uma enzima associada ao reconhecimento de proteínas com enovelamento inadequado. A deposição de proteínas em torno do retículo sarcoplasmático pode comprometer o fluxo de cálcio sarcolemal, que, por sua vez, impede o funcionamento normal das fibras contráteis (DELAUNAY *et al.*, 2008).

Quanta às vias de autofagia, já foram vistos os marcadores de autofagia LC3 e alfa B-cristalina em biópsias musculares de pacientes com MCI (LÜNEMANN *et al.*, 2007). Outro estudo indicou que a proteína precursora amiloide foi encontrada com frequência aumentada nas biópsias musculares dos pacientes com MCI, geralmente

associada a autofagossomos (TEMIZ *et al.*, 2009). Estes achados podem sugerir que, em pacientes com MCI, existe uma hiperativação das vias autofágicas. Contudo, estes dados não foram encontrados em pacientes com outras formas de MAS.

No que se refere às vias de metabolismo oxidativo, dois estudos demonstraram que os pacientes com DM/PM apresentam maiores níveis de lactato sanguíneo em relação aos controles, após exposição a uma mesma carga de exercício, ou que, para um mesmo nível de lactato, realizam menos trabalho (MUNTERS *et al.*, 2013; BERTOLUCCI *et al.*, 2014). Embora o aumento de lactato seja multifatorial, uma hipótese levantada pelos investigadores é de que existe disfunção mitocondrial nos pacientes com MAS, aumentando a necessidade de vias exclusivamente glicolíticas de metabolismo muscular ao exercício.

Como mencionado, as vias e mecanismos anteriormente explorados se referem há muitos anos de estudo nas MAS antes da descrição da MNIM, a qual possui uma patogênese ainda muito obscura. O conhecimento atual e as linhas de pesquisa se baseiam especialmente nos achados histopatológicos razoavelmente singulares da MNIM e na presença dos autoanticorpos, aos quais ela se relaciona. De maneira retrógrada, o efeito visto na histologia muscular nos auxilia a compreender o que acontece do ponto de vista molecular.

A característica imediatamente mais evidente na MNIM e que a separou das suas equivalentes inflamatórias foi o aspecto do infiltrado celular visto nas amostras de biópsias musculares. Ao passo que as MAS em geral apresentam infiltrado inflamatório linfocitário, as MNIM apresentam infiltrados inflamatórios discretos ou

mesmo ausentes, com presença de macrofagia secundária e de necrose de fibras musculares (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2018).

Contudo, à semelhança das demais MAS, os pacientes com MNIM apresentam fibras musculares à biópsia muscular com aumento de expressão do *major histocompatibility complex* (MILLER *et al.*, 2002; DIMITRI *et al.*, 2007; PREUßE *et al.*, 2012). Este fenômeno comprova a natureza autoimune da condição, mas não as diferencia das demais MAS. Por outro lado, diversos estudos mostraram aumento da expressão de C5b9, um componente do complexo de ataque à membrana mediado por complemento, não somente perivascular (PESTRONK, 2011), mas também intracelular (PREUßE *et al.*, 2012). Estes achados são razoavelmente específicos das MNIM.

Além disto, PreußE *et al.* (PREUßE *et al.*, 2012) mostraram um aumento da expressão nas fibras musculares de CXCL13, uma quimiocina relacionada à sinalização para linfócitos B. Este achado auxilia a criar um elo entre os autoanticorpos - sabidamente relacionados à doença - e os achados anatomopatológicos.

Em síntese, os achados até o momento sugerem que a MNIM é uma doença autoimune, com participação de autoanticorpos circulantes que promovem citotoxicidade mediada por ativação de complemento. Este processo parece levar à necrose muscular maciça e macrofagia reacional.

Mecanismos pelos quais a presença de autoanticorpos geram citotoxicidade foram propostos através de ensaios *in vitro* (AROUCHE-DELAPERCHE *et al.*, 2017) que demonstraram que tanto o anti-HMGCR quanto o anti-SRP são capazes de causar atrofia muscular e disfunção na regeneração das fibras. É possível que estes

autoanticorpos aumentem a formação de espécies reativas de oxigênio, aumentem a modulação para citocinas pró-inflamatórias ou mesmo reduzam interleucinas fundamentais à função dos miócitos (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2018).

Por fim, a formação dos autoanticorpos também ainda é motivo de grande debate. Há algum esclarecimento maior quanto ao anti-HMGCR, devido à observação de que se encontra associado ao uso de estatinas (CHRISTOPHER-STINE *et al.*, 2010). Uma vez que estas substâncias aumentam a expressão de HMGCR nas fibras musculares (MORIKAWA *et al.*, 2005), é possível que ocorra maior probabilidade de processamento aberrante e formação de neoantígenos (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2018). Quanto ao anti-SRP, há apenas especulações sobre um possível papel de infecções por vírus (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2018), mas os dados não estão publicados ainda.

### **1.3. TERAPIA FARMACOLÓGICA NAS MIOPATIAS NECROSANTES IMUNOMEDIADAS**

Os casos de MNIM costumam se apresentar de maneira mais rápida e mais agressiva do que as demais MAS, com elevadas enzimas musculares séricas (por exemplo: creatinofosfoquinase - CPK) e atrofia muscular (MILLER *et al.*, 2002; KAO *et al.*, 2004; HENGSTMAN *et al.*, 2006; GRABLE-ESPOSITO *et al.*, 2010). Apesar de não existirem diretrizes específicas para o tratamento, alguns estudos retrospectivos se dedicaram a descrever o comportamento clínico e o prognóstico dos pacientes submetidos a determinadas terapias (BRONNER *et al.*, 2003; HENGSTMAN *et al.*, 2006; GRABLE-ESPOSITO *et al.*, 2010; ERNSTE & REED, 2013; MAMMEN &

TINIAKOU, 2015; DE SOUZA *et al.*, 2017). De uma forma geral, os pacientes com MNIM foram tratados com glicocorticoide (oral ou intravenoso) e associação de imunossuppressores, geralmente metotrexato e azatioprina, com significativa perda funcional residual (GRABLE-ESPOSITO *et al.*, 2010) e altas taxas de recidiva após suspensão da imunossupressão (HENGSTMAN *et al.*, 2006; GRABLE-ESPOSITO *et al.*, 2010).

Como em todas as MAS, o glicocorticoide nas MNIM se apresenta como uma terapia conveniente, porém potencialmente deletéria. Embora seja capaz de inibir intensamente a inflamação, existem diversos mecanismos pelo quais essa medicação causa miotoxicidade, como inibição do transporte de aminoácidos para o interior das fibras musculares, inibição das propriedades anabólicas da insulina e do *insulin growth factor* (IGF)-1, inibição da miogenina em nível de transcrição (LÖFBERG *et al.*, 2002; SCHAKMAN *et al.*, 2008) e, finalmente, aumento da produção de miostatina, que sinaliza para uma redução da síntese proteica muscular (VAN BALKOM *et al.*, 1994). O resultado final é uma atrofia muscular, especialmente de fibras altamente glicolíticas do tipo IIb, gerando, clinicamente, uma sensação de fadiga e de fraqueza muscular. Na prática, são sintomas que se confundem com a doença em si, colocando-se como um desafio ao clínico. Pode-se concluir, portanto, que uma parte do efeito deletério observado nas MNIM pode ser, em parte, atribuída ao glicocorticoide, especialmente quando se considera que a refratariedade natural da doença torna o desmame da medicação mais difícil. Assim, esquemas terapêuticos que reduzam a carga de glicocorticoide final prescrita ao paciente através de imunossuppressores ou imunomoduladores devem ser valorizados.



Desde um ensaio clínico de 1993 que demonstrou benefício no uso de imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) nas MAS (DALAKAS *et al.*, 1993), muitos autores passaram a utilizá-la com frequência em seus esquemas terapêuticos e uma grande revisão sistemática recente (ODDIS & AGGARWAL, 2018) sugere o seu uso como terapia de primeira e segunda linha nas MAS. Nas MNIM especificamente, o uso da IGIV também foi empregado, como em uma série de casos de 2015 (MAMMEN & TINIAKOU, 2015), que avaliou a eficácia de pulsoterapias de IGIV em monoterapia para MNIM com anti-HMGCR positivo, com melhora da força muscular e queda nas enzimas musculares séricas.

Além disto, o nosso grupo (DE SOUZA *et al.*, 2017) avaliou retrospectivamente 14 pacientes com MNIM, subgrupo anti-SRP, na sua maioria submetidos à pulsoterapia com IGIV associada à metilprednisolona (MP). Após uma média de 3,5 anos de seguimento, 11 dos 14 pacientes se mantiveram em estabilidade clínica, com três pacientes em remissão clínica, três pacientes com resposta clínica completa e os demais com imunossupressão combinada com glicocorticoide em desmame (média de 9,2 mg/dia de prednisona). Apesar de representar uma relevante casuística no que se refere a um possível efeito da IGIV, o estudo não abordou especificamente a progressão radiológica dos músculos desses pacientes.

Ao menos três mecanismos envolvidos na gênese da MNIM podem ser modulados pela infusão de quantidades supra-fisiológicas de IGIV:

- 1) redução da ativação das vias de clivagem do complemento (BASTA *et al.*, 1989), que resultariam na formação do complexo de ataque à membrana e destruição celular;

- 2) bloqueio da fração Fc dos autoanticorpos aderidos à parede vascular, impedindo a ligação de células efectoras (DALAKAS *et al.*, 1993);
- 3) inibição, por vias pouco compreendidas, da produção, por células T efectoras, de linfocinas e quimiocinas, essenciais à perpetuação da autoimunidade (BALLOW, 1991; DWYER, 1992).

É possível, portanto, que a IGIV tenha um papel muito importante na indução do tratamento das MAS, permitindo que o primeiro, e mais intenso, estímulo autoimune possa ser controlado, propiciando às drogas imunossupressoras de manutenção que atuem em uma condição mais favorável do ponto de vista imunológico.

O emprego de imunobiológicos na MNIM é igualmente pouco estudado de maneira prospectiva e controlada, sendo feito por extrapolação das MAS em geral. O estudo *Rituximab In Myositis* (RIM) (ODDIS *et al.*, 2013), que usou rituximabe como terapia, e o seu *post-hoc* (AGGARWAL *et al.*, 2014) ainda são a grande referência dos clínicos. É o único ensaio clínico randomizado publicado sobre o tema e, embora o seu desfecho primário não tenha sido atingido, os autores observaram que quase 80% dos pacientes tratados com rituximabe - considerados refratários à terapia convencional com glicocorticoide e imunossupressores - obtiveram melhora clínica, especialmente nos grupos com autoanticorpos positivos. Desde então, tem sido a primeira escolha de imunossupressor biológico para MAS refratária. Outros biológicos foram bem menos estudados, de tal forma que, na MNIM, a terapia biológica avaliada é, quase sempre, o próprio rituximabe. Não há estudos até o momento que avaliaram de maneira prospectiva e controlada o rituximabe em MNIM, mas, de maneira geral, ele foi provavelmente eficaz em estudos

retrospectivos para parâmetros subjetivos de melhora sintomática e redução de enzimas musculares (GRABLE-ESPOSITO *et al.*, 2010; VALIYIL *et al.*, 2010; DE SOUZA *et al.*, 2017; PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2017[1]).

Em síntese, o tratamento atual das MNIM é fundamentalmente feito com altas doses de glicocorticoide, associadas ou não à IGIV - esta última uma opção conveniente dada a fisiopatogênese da doença. Imunossupressores serão provavelmente necessários, devido à alta taxa de recidiva na suspensão dos glicocorticoides. As drogas mais usadas são o metotrexato e a azatioprina, frequentemente em combinação, e o biológico com mais evidência, embora ainda escassa, é o rituximabe (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2018). Devido à refratariedade da doença e ao alto potencial de recidiva e disfunção muscular, protocolos baseados em metas terapêuticas no modelo *treat-to-target* poderiam ser potencialmente benéficos, com a IGIV sendo uma opção provavelmente eficaz.

#### **1.4. PROGRESSÃO RADIOLÓGICA NAS MIOPATIAS NECROSANTES IMUNOMEDIADAS**

Do ponto de vista prognóstico, a MNIM parece se diferenciar das demais MAS por uma maior probabilidade de seqüela muscular, especialmente no que se refere aos pacientes com positividade para o autoanticorpo anti-SRP (KAO *et al.*, 2004; GRABLE-ESPOSITO *et al.*, 2010; SUZUKI *et al.*, 2015).

Um estudo retrospectivo de 2004 apontou que 80% dos seus 19 pacientes anti-SRP positivos apresentaram algum grau de atrofia muscular ao longo da evolução, a despeito do tratamento (KAO *et al.*, 2004). Semelhantemente, um

estudo retrospectivo de 2010 com 25 pacientes evidenciou altas taxas de seqüela funcional, com apenas 16% de retorno à força muscular basal, mesmo com a maioria dos pacientes tendo sido submetida a tratamento (GRABLE-ESPOSITO *et al.*, 2010). Mais recentemente, uma análise observacional com uma casuística grande para o tema, com 100 pacientes, evidenciou quase 30% de prognóstico ruim quantificado pelo escore de Rankin (VAN SWIETEN *et al.*, 1988) modificado após dois anos de tratamento (SUZUKI *et al.*, 2015).

Como a probabilidade de disfunção muscular é alta nas MNIM, a monitorização da progressão radiológica da doença pode ser conveniente, servindo como parâmetro adicional de meta terapêutica. Com a finalidade de avaliação muscular, atualmente a ressonância magnética é o melhor método para avaliação anatômica por permitir quantificação do volume muscular e da área de lipossustituição, e ainda permitir adicionalmente a quantificação do edema muscular, extremamente associado à atividade inflamatória local. Embora na prática clínica a topografia estudada deva corresponder às queixas do paciente e ao exame físico, a critério de estudo, a secção das coxas tem sido a modalidade mais empregada, uma vez que representa bem um sítio universalmente acometido pela MNIM.

Dois estudos anteriores relataram os achados de ressonância magnética de pacientes com MNIM. Um deles analisou as imagens de coxas de 101 pacientes, em fases distintas e não especificadas de tratamento, com uma média de 4,3 anos de doença, representando uma extensão média de 38% de lipossustituição (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2017[2]). Outro estudo realizou a ressonância magnética das coxas em 12 pacientes antes do tratamento, com uma média de tempo de doença de 22,8 meses, e concluiu que 100% apresentava algum grau de lipossustituição,

sendo 33% considerada grave (ZHENG *et al.*, 2015). Em ambos os estudos os tratamentos foram múltiplos e pouco documentados, uma vez que o foco da análise não se pautou em terapêutica. Baseado nos dados disponíveis na literatura atualmente, portanto, não se pode ainda correlacionar tipo de terapia com dados de progressão radiológica em MNIM.

Em síntese, os achados apresentados evidenciam que a MNIM é uma entidade com alta probabilidade de disfunção muscular. Apesar de tratamento, é frequente a evolução para atrofia e liposs substituição, comprovada por ressonância magnética. O emprego futuro de terapia-alvo com drogas eficazes e metas terapêuticas bem definidas pode ser fundamental para que este desfecho seja evitado.

## **1.5. REABILITAÇÃO FÍSICA**

Incluídos na categoria de pacientes com doenças crônicas, pacientes com MAS possuem as características de terem acometimento muscular e usarem glicocorticoide de maneira prolongada. Por estas razões, apresentam redução da capacidade aeróbia, da força muscular e da qualidade de vida (WIESINGER *et al.*, 2000; REGARDT *et al.*, 2011; MATTAR *et al.*, 2014[1]).

Estes fenômenos observados clinicamente são comprovados do ponto de vista molecular e histológico, uma vez que estudos já mostraram que também apresentam baixa proporção de fibras tipo I (DASTMALCHI *et al.*, 2007), depressão da atividade enzimática mitocondrial (MUNTERS *et al.*, 2013) e baixa densidade capilar muscular (MUNTERS *et al.*, 2016).

Fisiologicamente, é conhecida a capacidade do exercício físico de melhorar a capacidade de oxidação completa de lipídios nos músculos esqueléticos (BERGGREN *et al.*, 2008; DUBÉ *et al.*, 2011; DE OLIVEIRA *et al.*, 2018), de modular a ação de citocinas angiogênicas e angiostáticas (KOCH, 1988) e de aumentar a força muscular e a funcionalidade. Assim, muitos estudos nas últimas décadas se dedicaram a demonstrar a segurança e o benefício dos exercícios físicos nas MAS, não somente do ponto de vista da força e funcionalidade (ALEXANDERSON *et al.*, 2007; MATTAR *et al.*, 2014[1]; MATTAR *et al.*, 2014[2]), mas também de capacidade aeróbia (WIESINGER *et al.*, 1998[1]; WIESINGER *et al.*, 1998[2]; MATTAR *et al.*, 2014[1]; NADER *et al.*, 2010). Nader *et al.* (NADER *et al.*, 2010) ainda contribuíram do ponto de vista molecular, comprovando que o exercício físico é capaz de modular a expressão gênica relacionada à inflamação e fibrose, abrindo efetivamente caminho ao conceito de exercício físico como terapia.

Entretanto, até o presente momento, não há estudos avaliando a segurança e a eficácia de exercícios físicos em pacientes com MNIM.

## **2. Objetivos**

Os objetivos do presente estudo foram:

1. Descrever retrospectivamente uma série de casos de pacientes com MNIM, avaliando os efeitos da terapia empregada sobre:
  - A condição muscular vista por ressonância magnética muscular;
  - Parâmetros de atividade de doença, segundo ferramentas padronizadas internacionais.
  
2. Avaliar prospectivamente os efeitos de um programa de treinamento físico combinado assistido nesta amostra sobre a:
  - Segurança e o *status* da doença;
  - Capacidade aeróbia;
  - Força e a funcionalidade muscular.



## **3. Métodos**

O estudo foi dividido em duas fases:

### **3.1. PRIMEIRA FASE**

#### **3.1.1. DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES**

Foi realizada uma análise longitudinal de pacientes com MNIM (autoanticorpo anti-SRP ou anti-HMGCR positivo), admitidos no Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo, entre 2012 e 2018.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CAAE 61474416.5.0000.0068).

Os pacientes tinham sido admitidos para investigar quadro de fraqueza muscular esquelética, predominantemente simétrica e (sub)aguda, acompanhada de elevação significativa nas enzimas musculares séricas.

À admissão, foram afastadas causas neoplásicas e infecciosas, e os pacientes foram submetidos aos seguintes exames complementares: eletroneuromiografia, que revelou predomínio de miopatia proximal sem padrão neurogênico; biópsias musculares (músculo vasto lateral), que revelaram presença de fibras musculares necróticas e ausência ou escassez de infiltrados celulares inflamatórios; e testes positivos para um dos autoanticorpos (anti-SRP ou anti-HMGCR). Todos os pacientes preencheram, portanto, os critérios de classificação da *Myositis Study Group | 119<sup>th</sup> European Neuromuscular Centre workshop* (HOOGENDIJK *et al.*, 2004) para MNIM.

Como parte do protocolo interno do nosso serviço, tinham sido coletadas e armazenadas as amostras de soro desses pacientes à - 80°C, na ocasião da investigação do quadro clínico. Essas amostras de soro foram utilizadas para a identificação dos autoanticorpos anti-SRP ou anti-HMGCR. No caso do anti-SRP, foi utilizado um *kit* comercial de *immunoblotting* em fase sólida, uma linha de imunoenensaio qualitativa para a detecção de 11 autoanticorpos de imunoglobulina G (IgG) humana contra antígenos miosite-específicos ou miosite-associados no soro ou plasma. Para aumentar a especificidade do método, seguimos o protocolo do fabricante. A positividade da reação foi definida de acordo com um estudo publicado previamente (CRUELLAS *et al.*, 2013). No caso do anti-HMGCR, foi feita através de ensaio imunossorvente ligado à enzima usando proteína HMGCR recombinante e anticorpo policlonal anti-HMGCR (MyBioSource, CA, EUA). Para os fins deste estudo, foram considerados testes positivos quando apresentavam valores de anti-HMGCR superiores a três desvios-padrão da média de 8 indivíduos saudáveis.

Como protocolo interno do nosso serviço, os pacientes tinham recebido pulsoterapia com MP (1 g por 3 a 5 dias consecutivos) e/ou IGIV 2 g/kg (2 dias consecutivos). Esse esquema foi repetido mensalmente quantas vezes fossem necessárias para obter uma resposta clínica, definida como ganho na força muscular mais estabilização ou queda das enzimas musculares séricas. Após a indução, os pacientes recebiam imunossupressores orais: azatioprina (2 - 3 mg/kg/dia), metotrexato (20 - 25 mg/semana), micofenolato de mofetila (3 g/dia), ciclosporina (2,5 - 3,0 mg/kg/dia) e rituximabe (1 g, parenteral, no tempo 0, após 15 dias, e repetido após 6 meses). Quando utilizado, o ciclo do rituximabe foi reaplicado a cada 6 meses por dois anos consecutivos.

Os critérios de exclusão foram negatividade de autoanticorpos (anti-HMGCR ou anti-SRP), presença de neoplasias ou outra doença sistêmica do tecido conjuntivo associada à miopatia.

### **3.1.2. AVALIAÇÃO DOS DADOS DOS PACIENTES**

Os dados demográficos, clínicos e terapêuticos foram obtidos por meio de uma revisão de prontuários eletrônicos, contendo dados previamente padronizados e parametrizados. Foram analisados os seguintes parâmetros: idade no diagnóstico da doença, sexo, etnia, tempo entre o diagnóstico e início dos sintomas, duração da doença, exposição a estatinas, sintomas constitucionais, autoanticorpos (conforme descrito anteriormente) e dados de tratamento (medicamentos e dosagens anteriores e atuais).

Todos os pacientes incluídos também foram submetidos à:

- (a) avaliação da força muscular por meio do *Manual Muscle Test* com 8 grupos musculares (MMT-8) (RIDER *et al.*, 2010);
- (b) avaliação da incapacidade, medida pelo *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (BRUCE & FRIES, 2003; FRIES *et al.*, 1982);
- (c) avaliação da atividade da doença através de escalas visuais analógicas (EVA) do médico e do paciente (ISENBERG *et al.*, 2004; ODDIS *et al.*, 2005);
- (d) amostras de sangue para o teste de enzimas musculares séricas (por exemplo: CPK).

Todos estes parâmetros foram obtidos assim que os pacientes foram diagnosticados (ou seja, antes do tratamento medicamentoso) e recoletados no

momento do protocolo (ou seja, após todo o tratamento) de modo que a pontuação da melhoria do escore do *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* - IMACS (AGGARWAL *et al.*, 2016) pudesse ser calculada. Neste escore, os pacientes são acessados através de escalas visuais analógicas que quantificam: a) atividade global de doença e atividade extramuscular segundo o médico; b) atividade global de doença segundo o paciente; c) CPK sérica; d) HAQ; e) MMT-8 ao exame físico. Faz-se uma soma das porcentagens absolutas de mudança segundo uma tabela padronizada e, por fim, classifica-se o paciente como apresentando melhora importante (*major improvement*), moderada (*moderate improvement*), mínima (*minimal improvement*) ou nenhuma melhora/piora (AGGARWAL *et al.*, 2016). Como segunda medida de atividade, incluímos também o escore de *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale* - MYOACT (ISENBERG *et al.*, 2004) antes e após o tratamento.

Finalmente, uma ressonância magnética do terço médio da coxa direita foi realizada no momento do protocolo para fins anatômicos musculares. A imagem foi obtida através da técnica *fast spin-echo* em sequências ponderadas em T1 e em T2 com supressão de gordura, com múltiplas aquisições no plano. Os pesquisadores do presente estudo (J.M.S. e S.K.S.) avaliaram, independentemente, o terço médio da coxa direita em visão axial e classificaram semi-quantitativamente o grau de edema muscular, lipossustituição e atrofia muscular como 0: para normal; 1: para leve (< 25% de área seccional total); 2: para moderada (25% - 50%); ou 3: para grave (> 50%). No caso de discordância entre as avaliações, um terceiro investigador (L.S.H) faria a análise. Esta medida semi-quantitativa foi adaptada de um estudo anterior (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2017[2]), ajustado, no entanto, para

facilitar a quantificação. No estudo mencionado, os autores dividiram os parâmetros em 4 graus (0 = normal, sem infiltração gordurosa, edema ou atrofia; 1 = leve, até 1/3 de envolvimento; 2 = moderado, até 2/3 de envolvimento; e 3 = grave, mais de 2/3 do envolvimento muscular). No presente estudo, foi optado por uma classificação em quartis, (0 = normal, sem envolvimento; 1 = leve, menos de 1/4 de envolvimento; 2 = moderado, menos de 1/2 de envolvimento; 3 = grave, mais de 1/2 de envolvimento), para facilitar a contagem, uma vez que as imagens foram interpretadas no eixo axial.

**Status da doença.** O paciente foi considerado como tendo uma resposta clínica completa quando tinha período contínuo de seis meses sem evidência de atividade de doença enquanto ainda recebia terapia. A remissão clínica foi definida como o período contínuo de seis meses sem evidência de atividade da doença sem qualquer terapia.

## **3.2. SEGUNDA FASE**

### **3.2.1. DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES**

Os pacientes da primeira fase foram convidados para participar desta segunda fase do estudo, que é prospectiva e intervencionista. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (CAAE 61474416.5.0000.0068) - e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo também foi registrado no *ClinicalTrials* (NCT03092167).

Os critérios de exclusão foram: incapacidade de realização de atividade física por limitação física ou contraindicação clínica (por ex.: risco cardiovascular), ou engajamento prévio em programas esportivos ou de reabilitação desde o diagnóstico da miopatia.

Além das informações previamente mencionadas na primeira fase, foram coletadas as seguintes informações adicionais: índice de massa corporal (IMC), etnia e idade no momento do início do protocolo de intervenção. Os dados referentes ao tempo de doença, drogas utilizadas e dose cumulativa de corticoide também foram atualizados. Foram coletadas também informações sobre capacidade aeróbia, força e função muscular, as quais serão descritas a seguir.

### **3.2.2. AVALIAÇÃO FÍSICA**

Na avaliação de aptidão física, os pacientes foram submetidos a um teste cardiorrespiratório máximo em esteira (Centurion 200, Micromed, Brasil), com incrementos de velocidade e inclinação a cada minuto até a exaustão volitiva. O consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e a produção de dióxido de carbono foram obtidos por amostragem de respiração a respiração e expressos como uma média de 30 segundos usando um sistema de calorimetria indireta (Cortex - modelo MetaLyzer 3B, Leipzig, Alemanha). A frequência cardíaca (FC) foi registrada continuamente em repouso, durante o exercício e na recuperação, com eletrocardiograma de 12 derivações (Ergo PC Elite, InC. Micromed, Brasil). O pico de consumo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ), o tempo até o limiar anaeróbio (LA), a compensação respiratória (PCR) e o esforço máximo (EM) foram avaliados.

A força dinâmica [1 repetição máxima - RM, para o *leg press* e supino horizontal (BROWN & WEIR, 2001)] foi avaliada no início e após a intervenção. A função muscular foi avaliada através do teste *sit-to-stand* (STS) de 30 segundos (JONES *et al.*, 1999) e do teste *timed up-and-go* (TUG) (PODSIADLO, 1991). Para efeito de aprendizagem, os pacientes foram submetidos a 2 sessões de familiarização, com pelo menos 48 horas de intervalo, para todos os testes de força e funcionais. Os coeficientes de variação para esses testes foram  $\leq 0,5\%$ .

### 3.2.3. PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO

As sessões de exercícios consistiram em sessões de treino 2 vezes por semana, por 12 semanas, totalmente assistidas por profissionais credenciados em educação física. Todas as sessões começaram com treinamento de força. O treinamento de força foi composto de 6 exercícios utilizando máquinas ou dispositivos de assistência: *leg press* horizontal, supino horizontal, *pulley* sentado com puxada no peito, remada sentada fechada, cadeira extensora e cadeira flexora. Além disso, os pacientes foram solicitados a realizar elevações de pernas deitados para o fortalecimento do core (**Anexo C**). Para todos os exercícios, foram realizadas 3 séries de 8 a 12 repetições máximas, com descanso de 60 segundos entre as séries. A progressão de carga era implementada quando o indivíduo conseguia realizar > 12 repetições na última série por 2 treinos consecutivos. As sessões de treinamento de força duraram aproximadamente 30 minutos.

Após o treinamento de força, os pacientes realizaram exercícios aeróbicos em esteira rolante. As sessões de treinamento consistiram em um aquecimento de 5



minutos, seguido de 30 a 50 minutos de caminhada / corrida de intensidade moderada e um período de relaxamento de 5 minutos. A duração da caminhada foi aumentada gradualmente a cada 4 semanas, de 30 a 50 minutos. A intensidade das sessões de exercício foi ajustada na frequência cardíaca correspondente ao intervalo entre o LA e o PCR. Finalmente, cada sessão terminou com 5 minutos de alongamento estático global.

Ao final da fase de intervenção, todos os dados coletados no início da segunda fase foram recoletados, seguindo as mesmas técnicas anteriormente descritas.

#### **3.2.4. SEGURANÇA E ADESÃO**

Todas as sessões de treino foram acompanhadas por um reumatologista (J.M.S.) com experiência em MAS para relato de lesões e eventos adversos. Igualmente, todos os pacientes tiveram a sua adesão ao treinamento monitorizada pelo sistema informatizado do nosso hospital e por preenchimento de presença nas datas de treino.

#### **3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis contínuas, as quais foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (interquartil 25% a 75%). Variáveis categóricas foram expressas como porcentagens (%). Os dados normalmente distribuídos foram analisados por teste *t* de Student pareado e os dados com uma distribuição não-normal foram analisados

pelo teste de Wilcoxon. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher. Valores de  $P \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. O tamanho do efeito (TE), uma medida da magnitude da mudança, também foi calculado usando o "d" de Cohen para as variáveis de força e capacidade aeróbia. Os valores do TE foram interpretados como  $< 0,5$ : pequeno;  $0,5 - 0,79$ : médio; e  $> 0,8$ : grande. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 15.0 (Chicago, IL, EUA).

## **4. Resultados**

#### 4.1. PRIMEIRA FASE

As características gerais dos 13 pacientes com MNIM estão apresentadas na **Tabela 1**. A média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico foi de 53,5  $\pm$  14,2 anos, enquanto a mediana do tempo entre o diagnóstico e o início dos sintomas foi de 4,0 (3,0 - 6,5) meses. Quatro pacientes tinham autoanticorpos anti-HMGCR e 9 tinham autoanticorpos anti-SRP positivos. Todos os pacientes com anti-HMGCR e 4 dos pacientes com autoanticorpos anti-SRP tinham sido expostos a estatinas antes do início dos sintomas da doença.

Na apresentação, os sintomas constitucionais estavam presentes em 10 dos 13 pacientes, e a disfagia alta estava presente em 7 casos.

Os valores médios de MMT-8 e HAQ foram 68 e 1,80, respectivamente, indicando incapacidade moderada a grave. As medianas das EVA dos pacientes e médicos foram 7,0 e 6,0, respectivamente, enquanto que a pontuação mediana do escore MYOACT foi de 2,6 (**Tabela 2**).

Todos os pacientes foram inicialmente tratados com pulsoterapia de MP e/ou IGIV, com o objetivo de induzir a remissão da doença (**Tabela 3**). O tempo médio entre início dos sintomas e a prescrição da terapia de indução foi de 4,8 meses (**Tabela 4**). Todos os pacientes receberam IGIV, exceto o paciente #3, uma vez que a medicação não estava disponível no serviço no momento. Pacientes com diabetes mellitus (#6, #7, #8 e #10) foram poupados de glicocorticoides intravenosos.

Os dados comparativos entre o início da doença e o acompanhamento estão resumidos na **Tabela 2**. O tempo descrito como "Pré" se refere ao momento do

diagnóstico; o momento descrito como "Pós" descreve os dados da visita ao nosso ambulatório imediatamente antes da aquisição da ressonância magnética. O tempo mediano de seguimento foi de 39 meses. Os pacientes tiveram uma redução acentuada na CPK sérica em comparação com seus níveis no início da doença, e a maioria recuperou completamente a força muscular. Todos os 3 escores medianos de atividade (EVA dos pacientes, EVA dos médicos e MYOACT) atingiram 0, e a mediana HAQ também foi quase 0. Ao calcular os escores IMACS (AGGARWAL *et al.*, 2016), notamos que esses pacientes apresentaram respostas clínicas importantes (*major improvement*). Embora apenas 2 pacientes ainda estivessem usando glicocorticoide oral, a combinação de múltiplas drogas imunossupressoras foi comum durante o curso do tratamento, e apenas 3 pacientes ficaram sem o uso de imunossupressores (**Tabela 3**). Durante o seguimento, nove pacientes alcançaram resposta clínica completa, sendo que 2 destes atingiram remissão (**Tabela 2**).

Conforme descrito na **Tabela 4**, a mediana de tempo entre o início da fase de indução e a obtenção de resposta clínica foi de 2,5 meses. Os pacientes #5, #11 e #12 foram considerados não-respondedores de acordo com os critérios estabelecidos para o estudo. O tempo mediano até a retirada total de glicocorticoide foi de 17 meses e os 3 pacientes que conseguiram cessar drogas imunossupressoras o fizeram com uma mediana de tempo de 36 meses.

Em relação aos eventos adversos, o paciente #1 apresentou infecção do trato urinário 2 meses após o protocolo de indução, com pronta recuperação e sem necessidade de ajuste de medicações. O paciente #7 teve pneumonia 3 meses após a indução, necessitando de internação e retirada dos imunossupressores até

recuperação clínica. Finalmente, o paciente #8 teve uma leve anafilaxia durante a última infusão de IGIV.

A ressonância magnética foi realizada tardiamente no curso da doença, com duração mediana de 37,9 meses. Como os pacientes eram matriculados em diferentes momentos, a duração da doença até a ressonância magnética variou de 14 a 66 meses. Quanto à análise das imagens durante o seguimento, oito pacientes desenvolveram lipossustituição (**Tabela 4**); porém foi considerada leve em 6 casos e moderada em 2 (**Figura 1**). Além disso, um paciente desenvolveu atrofia muscular leve, mas não foi encontrada lipossustituição ou atrofia quantificada como grave. A paciente #1 teve a sua condição clínica pós-tratamento acessada e inclusive participou de toda a segunda fase do estudo (protocolo de intervenção), mas, devido à dificuldade de acesso à ressonância magnética no seu contexto social, não foi possível a aquisição de suas imagens a tempo, pois apresentou parada cardíaca súbita de origem indeterminada neste período. Esta paciente foi classificada como estando em resposta clínica completa sem sinais de atividade da doença por um longo período de tempo. Portanto, é provável que o evento fatal não tenha tido relação com a MNIM.

**TABELA 1** - Características gerais dos 13 pacientes com miopatia necrosante imunomediada

ID	Sexo	Idade ao diagnóstico (anos)	Anti-SRP	Anti-HMGCR	Exposição à estatina	Duração dos sintomas (meses)	Sintomas constitucionais	Disfagia	
1	F	66	-	+	+	4	+	+	
2	M	68	-	+	+	7	+	+	
3	F	55	-	+	+	4	-	-	
4	F	63	-	+	+	8	+	+	
5	M	42	+	-	+	4	+	+	
6	M	62	+	-	+	4	+	-	
7	F	56	+	-	-	3	+	-	
8	M	52	+	-	+	6	-	+	
9	F	49	+	-	-	1	-	+	
10	F	77	+	-	+	3	+	+	
11	F	35	+	-	-	6	+	-	
12	F	26	+	-	-	1	+	-	
13	F	45	+	-	-	12	+	-	
		53,5±14,2				4,0 (3,0-6,5)			

Os resultados estão expressos em: média ± desvio-padrão ou mediana (interquartil 25% - 75%).

ID: identificação; F: feminino; HMGCR: hidroximetilglutaril coenzima A redutase; M: masculino; SRP: *signal recognition particle*.

**TABELA 2** - Desfechos clínicos e laboratoriais de 13 pacientes com miopatia necrosante imunomediada

ID	CPK (U/L)		MMT-8		EVA do paciente		EVA do médico		EVA atividade extramuscular		HAQ		MYOACT		Resposta clínica completa	Remissão
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós		
1	3000	228	50	80	8,0	1,0	8,0	0,0	2,0	0,0	2,0	0,0	2,6	0,0	+	-
2	4300	149	55	80	8,0	0,0	8,0	0,0	1,0	0,0	2,0	0,0	2,4	0,0	+	+
3	126000	165	74	80	7,0	2,0	6,0	0,0	0,0	0,0	1,5	0,7	2,6	0,0	+	-
4	8342	39	60	80	6,0	0,0	5,0	0,0	1,0	0,0	1,7	0,0	2,6	0,0	+	+
5	18350	4993	75	78	7,0	2,2	7,0	3,0	4,0	0,0	1,3	0,8	2,8	0,0	-	-
6	16594	3970	70	80	5,0	1,0	4,0	2,0	1,0	0,0	1,8	0,1	2,2	0,0	-	-
7	7000	180	78	80	4,0	0,0	4,0	0,0	1,0	0,0	1,2	0,1	2,1	0,0	+	-
8	7000	108	71	80	9,0	0,0	7,0	0,0	4,0	0,0	1,5	0,0	2,7	0,0	+	-
9	3707	51	58	80	9,0	0,0	8,0	1,0	0,0	0,0	2,5	0,2	2,7	0,0	+	-
10	11350	1337	68	80	7,0	3,0	5,0	0,0	4,0	0,0	1,2	0,5	2,1	0,0	+	-
11	26000	2412	54	78	9,0	0,0	9,0	0,0	1,0	0,0	2,2	0,0	2,8	0,0	-	-
12	14676	2954	68	51	8,0	6,0	6,0	5,0	2,0	1,0	1,8	1,2	2,4	1,8	-	-
13	13654	468	69	80	7,0	0,0	6,0	0,0	4,0	0,0	1,9	0,0	2,4	0,0	+	-
	11350	228	68	80	7,0	0,0	6,0	0,0	1,0	0,0	1,8	0,1	2,6	0,0		
	(7000-16594)	(129-2683)	(56-72)	(79-80)	(6,5-8,5)	(0,0-2,0)	(5,0-8,0)	(0,0-1,5)	(1,0-4,0)	(0,0-0,0)	(1,4-2,0)	(0,1-0,6)	(2,3-2,7)	(0,0-0,0)		
	<b>P = 0,001</b>		<b>P = 0,009</b>		<b>P = 0,023</b>		<b>P = 0,001</b>		<b>P = 0,001</b>		<b>P = 0,001</b>		<b>P = 0,001</b>			

Os resultados estão expressos em: mediana (interquartil 25% - 75%).

CPK: creatinofosfoquinase; MMT: *manual muscle testing*; EVA: escala visual analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*;

MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale*.



**TABELA 3** - Descrição do tratamento dos 13 pacientes com miopatia necrosante imunomediada

ID	Terapia de indução (número de ciclos)			Manutenção	Terapia de manutenção		
	MP	IGIV	MP + IGIV		Atual	GC atual (mg/dia)	Seguimento (meses)
1	0	0	2	MTX	MTX	0	27
2	1	0	1	MTX	0	0	49
3	1	0	0	MTX	0	0	49
4	0	0	2	AZA,MMF,MTX	0	0	37
5	2	2	2	AZA,MTX	MTX,RTX	10	17
6	0	3	0	AZA,MTX	AZA,MTX	0	14
7	0	1	0	MMF,MTX	MMF	0	45
8	0	3	0	AZA,MTX,RTX	AZA	0	65
9	0	0	2	AZA,MTX	AZA	0	33
10	0	2	0	AZA	AZA	0	17
11	2	1	3	AZA,RTX	AZA	0	59
12	1	8	3	AZA,CP,MTX,RTX	MTX,RTX	10	44
13	0	0	2	AZA,CP,MMF,MTX	CP	0	50
						0 (0-0)	39,0±16,4

Os resultados estão expressos em: média ± desvio-padrão ou mediana (interquartil 25% - 75%).

AZA: azatioprina; CP: ciclosporina; GC: glicocorticoide; ID: identificação; IGIV: imunoglobulina humana intravenosa; MMF: micofenolato de mofetila; MP: metilprednisolona; MTX: metotrexato; RTX: rituximabe.

**TABELA 4** - Correlação entre resposta clínica e condição muscular avaliada pela ressonância magnética tardia

ID	Resposta ao tratamento				Avaliação muscular tardia				
	Tempo entre início dos sintomas e terapia de indução (meses)	Tempo entre terapia de indução e resposta clínica (meses)	Duração de doença até a retirada do corticoide (meses)	Duração da doença até a retirada dos imunossupressores (meses)	Duração da doença até a obtenção da ressonância magnética (meses)	Atrofia muscular	Lipossustituição	Edema muscular	
1	4	3	5	n/a <sup>b</sup>	-	-	-	-	
2	7	2	7	36	44	0	0	0	
3	4	1	7	40	41	1	1	0	
4	8	2	6	19	40	0	1	0	
5	4	n/a <sup>a</sup>	n/a <sup>b</sup>	n/a <sup>b</sup>	14	0	0	1	
6	4	5	0 <sup>c</sup>	n/a <sup>b</sup>	16	0	1	1	
7	3	3	18	n/a <sup>b</sup>	48	0	0	0	
8	6	3	50	n/a <sup>b</sup>	66	0	1	0	
9	1	2	17	n/a <sup>b</sup>	23	0	1	0	
10	3	3	0 <sup>c</sup>	n/a <sup>b</sup>	11	0	0	0	
11	6	n/a <sup>a</sup>	52	n/a <sup>b</sup>	56	0	2	1	
12	1	n/a <sup>a</sup>	n/a <sup>b</sup>	n/a <sup>b</sup>	33	0	1	1	
13	12	2	28	n/a <sup>b</sup>	63	0	2	0	
	4,8±3,0	2,5 (2,0-3,0)	17 (7-28)	36 (27,5-38,0)	37,9±18,8				

Os resultados estão expressos em média ± desvio-padrão ou mediana (interquartil 25%-75%)

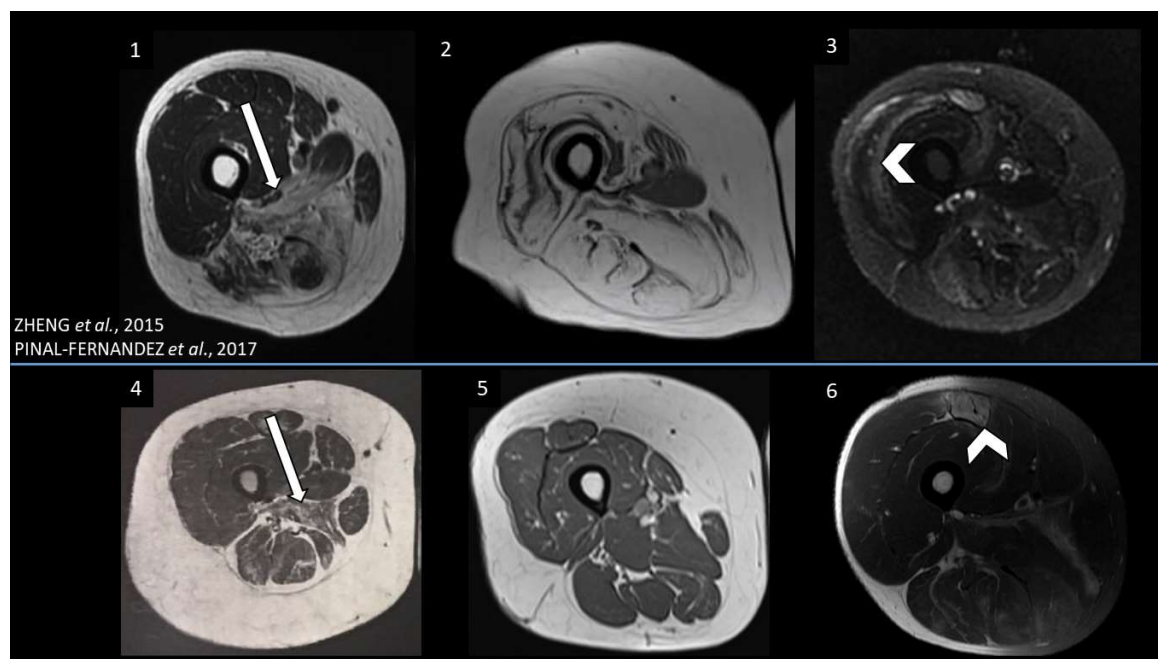
Os graus de atrofia muscular, lipossustituição ou edema muscular no terço médio da área seccional do músculo da coxa foram classificados semi-quantitativamente como 0: para normal, 1: para leve (< 25% da área total), 2: para moderado (25% - 50%), ou 3: para grave (> 50%).

<sup>a</sup>Não se aplica: resposta clínica não obtida

<sup>b</sup>Não se aplica: medicação ainda em uso

<sup>c</sup>Poucado de glicocorticoide

**FIGURA 1** - Sequências de ressonância magnética muscular das coxas de pacientes selecionados do presente estudo, e comparação com os casos descritos na literatura



Ressonância magnética ponderadas em T1 (1, 2, 4 e 5) e em T2 com saturação de gordura (3 e 6).

Os casos inferiores (4, 5 e 6) são dos pacientes selecionados do presente estudo (#11, #3 e #5). A título de comparação, os casos superiores (1, 2 e 3) são casos descritos na literatura (ZHENG *et al.*, 2015; PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2017[2]).

Diferenças nos graus de atrofia, lipossustituição (setas) e edema muscular (ponta de seta) entre os trabalhos da literatura (imagens superiores) e a nossa amostra (imagens inferiores). As imagens escolhidas refletem o maior grau de cada um dos parâmetros (atrofia, edema e lipossustituição) na nossa amostragem.

#### 4.1.1. SÉRIE DE CASOS

**Paciente #1.** Mulher afrodescendente com 66 anos de idade, com queixa de fraqueza muscular, perda de peso e fadiga iniciada alguns dias após o uso de estatinas. A CPK sérica estava em torno de 3000 U/L e o MMT-8 de 50. Ela foi prontamente tratada com 3 dias de MP (1g por dia), IGIV (2g/kg, divididos em 2 dias) e prednisona (0,5 mg/kg/dia). Após 1 mês, ela retornou sentindo melhora subjetiva, mas o MMT-8 estava praticamente inalterado e ela manteve os níveis de CPK em 1093 U/L. Novo ciclo de MP e IGIV foi prescrita após cerca de 30 dias, e a prednisona foi reduzida para 0,25 mg/kg/dia e iniciado metotrexato 15 mg/semana. Poucos dias depois, a paciente evoluiu com pneumonia e infecção do trato urinário, necessitando de internação hospitalar, mas tratada sem maiores complicações. Um mês depois, ela retornou ao ambulatório com força muscular normal e níveis de CPK dentro da normalidade. Não houve recidiva de doença e a prednisona foi completamente retirada 5 meses após o início do tratamento. A paciente chegou a concluir também a fase de treinamento, mas foi ao óbito antes da aquisição da ressonância magnética. A causa da morte foi parada cardíaca súbita, não relacionada à miopatia.

**Paciente #2.** Homem branco com 68 anos queixando-se de fraqueza muscular súbita. Ele estava usando estatinas por 2 anos. A CPK inicial foi 4300 U/L e o MMT-8 55. Ele foi prontamente tratado com 3 dias de MP (1g por dia), IGIV (2 g/kg, dividido em 2 dias) e prednisona (0,25 mg/kg/dia). Dois meses após o tratamento inicial, ele retornou com força muscular normal e CPK de 181 U/L. Iniciou-se então o metotrexato (otimizado posteriormente a 25 mg/semana),

bem como a redução da prednisona, que foi concluída 7 meses depois. Nenhuma recidiva foi relatada e o imunossupressor foi suspenso dentro de 36 meses. A ressonância magnética foi obtida 44 meses após o início da doença, não apresentando alterações relevantes. Após o protocolo completo, o paciente foi encaminhado à atenção secundária sem imunossupressores.

**Paciente #3.** Mulher afrodescendente de 55 anos que apresentou mialgia intensa e CPK de 126.000 U/L, 24 horas após dose única de sinvastatina (20 mg/dia). Foi inicialmente diagnosticada como rabdomiólise. Quatro meses depois, quando chegou ao nosso serviço, apesar de ter cessado o uso de sinvastatina, persistia com uma leve fraqueza muscular e os exames mostravam uma CPK sérica de aproximadamente 1000 U/L. A avaliação do MMT-8 totalizou 74 pontos. MP foi prescrita por 3 dias (1g por dia), seguido de prednisona (0,5 mg/kg/dia). A IGIV estava indisponível no momento da indução. Um mês depois, a paciente foi reavaliada apresentando força muscular normal e CPK de 224 U/L. A redução da prednisona foi iniciada e metotrexato foi prescrito. A dose do imunossupressor foi ajustada até 25 mg/semana e a prednisona foi totalmente removida após 7 meses da indução. Dentro de 40 meses, o metotrexato foi interrompido. Nenhuma houve recidiva. A ressonância magnética foi obtida 41 meses após o início da doença, com apenas leve lipossustituição e atrofia muscular. Após o protocolo completo, a paciente recebeu alta para serviço secundário de reumatologia sem imunossupressores.

**Paciente #4.** Mulher branca de 63 anos que usava fibrato havia alguns meses. A droga foi interrompida quando ela se queixou de dores musculares. Oito meses depois, a dor persistiu e ela evoluiu com fraqueza muscular (MMT-8

de 60) e CPK de 8342 U/L. Foi tratada com 3 dias de MP (1g por dia), IGIV (2 g/kg, divididos em 2 dias) e prednisona (1 mg/kg/dia). Um mês depois, ela ainda estava sentindo fraqueza, o MMT-8 somava 69 e os níveis de CPK estavam em torno de 1500 U/L. O protocolo de indução foi, assim, repetido e a prednisona foi reduzida para 0,5 mg/kg/dia. Após mais um mês, a paciente retornou com melhora da força muscular (MMT-8 de 78) e CPK de 603 U/L. Azatioprina foi iniciada e a redução de prednisona progrediu. Durante o tratamento, a paciente teve que trocar azatioprina por micofenolato de mofetil devido à alteração de enzimas hepáticas. A prednisona foi suspensa em 6 meses. Um ano após a troca para o micofenolato, a paciente se queixou de visão turva que atribuiu ao medicamento. A droga foi trocada, então, por metotrexato, que ela usou até um total de 19 meses de imunossupressão. A ressonância magnética foi obtida com 40 meses de duração da doença, mostrando apenas uma leve lipossustituição.

**Paciente #5.** Homem de 42 anos de idade de família afrodescendente começou a sentir fraqueza algumas semanas após a introdução de estatinas. Quatro meses depois, ele chegou ao serviço com força muscular quase normal (MMT-8 de 75) e níveis de CPK de 18350 U/L. Ele foi prontamente tratado com 3 dias de MP (1g por dia), IGIV (2 g/kg, dividido em 2 dias), prednisona (1 mg/kg/dia) e metotrexato (15 mg/semana). Um mês depois, ele manteve o mesmo MMT-8 e CPK de 3159 U/L. O protocolo foi repetido, o metotrexato foi ajustado para dose máxima (25 mg/semana) e a prednisona foi reduzida para 0,25 mg/kg/dia. Mais um mês se passou e ele retornou com achados semelhantes; novo ciclo de indução foi prescrito e azatioprina (1,5 mg/kg/dia) foi associada. Ele foi avaliado novamente com uma leve melhora nos parâmetros de

MMT-8 (78) e CPK de 1265 U/L. Neste momento, a prednisona foi reduzida para 10 mg/dia e o paciente foi designado para receber rituximabe devido à doença resistente. Enquanto o paciente aguardava o rituximabe, ele recebia em diferentes ocasiões pulsos de IGIV ou MP (total de 6 ciclos). Ao longo da fase retrospectiva, este paciente não atingiu níveis normais de CPK ou recuperação total na força muscular, sendo esta apenas obtida após o treinamento físico. A ressonância magnética foi obtida 14 meses após o início dos sintomas e revelou edema muscular leve, sugerindo atividade da doença, mas sem atrofia ou lipossustituição.

**Paciente #6.** Um homem caucasiano de 62 anos que tinha recém-iniciado o uso de estatinas, apresentou-se ao nosso ambulatório com 4 meses de fraqueza muscular e dor. O CPK estava em torno de 16000 U/L e seu MMT-8 somava 70. Este paciente era diabético e considerado de alto risco cardiovascular, sendo designado para receber apenas IGIV (2 g/kg) como indução. Um mês depois, o paciente retornou com níveis de CPK de 4000 U/L e manteve a fraqueza muscular. Novo ciclo de indução foi prescrito e o paciente foi iniciado com azatioprina (2 mg/kg/dia). Após 2 meses, os níveis de CPK eram 2800 U/L e a dor diminuiu, mas o paciente ainda mantinha a fraqueza (MMT-8 de 76). Foi iniciado metotrexato (10 mg/semana) e realizado novo ciclo de indução com IGIV. Após um mês, o paciente foi reavaliado com força muscular normal, mas os níveis de CPK ainda estavam elevados (2500 U/L). Por estar assintomático, assumiu-se que o paciente atingiu resposta clínica e a fase de indução foi encerrada, apesar da CPK elevada. A ressonância magnética foi obtida 16 meses após o início da doença e mostrou leve edema e lipossustituição.

**Paciente #7.** Uma paciente do sexo feminino de 56 anos de idade e etnia caucasiana apresentou 3 meses de fraqueza muscular leve (MMT-8 de 78) e níveis elevados de CPK (cerca de 7000 U/L). Antes do encaminhamento para nosso serviço, ela foi tratada com prednisona (1 mg/kg/dia) por 1 mês. Como a paciente era diabética, ela foi poupada de glicocorticoide intravenoso, recebendo apenas IGIV (2 g/kg, dividida em 2 dias), metotrexato (15 mg/semana) e mantendo a prednisona (1 mg/kg/dia). Dois meses após a indução, a paciente foi internada com uma insuficiência respiratória atribuída à pneumonia. Após um curso inicial de antibióticos e retirada do metotrexato, como uma possível fonte de lesão pulmonar, ela se recuperou e a droga foi trocada para micofenolato de mofetila. Após 1 mês, a paciente retornou ao ambulatório com força muscular preservada e níveis normais de CPK. Neste momento, a redução da prednisona foi iniciada e completada 18 meses depois. Nenhuma recidiva foi relatada. A ressonância magnética foi realizada 48 meses após o início da doença, com achados normais.

**Paciente #8.** Um paciente asiático de 52 anos iniciou fraqueza muscular (MMT-8 de 71) e elevação de CPK (até 7000 U/L) após a introdução de rosuvastatina pelo seu cardiologista. Ele foi tratado com IGIV (2 g/kg, dividida em 2 dias) e prednisona (20 mg/dia). Nenhum glicocorticoide intravenoso foi usado devido ao diabetes mellitus e risco cardiovascular presumivelmente elevado. Após 1 mês, os níveis de CPK ainda eram altos e decidiu-se repetir a IGIV, manter o glicocorticoide oral e adicionar azatioprina (2 mg/kg/dia). Após mais um mês, os níveis de CPK voltaram ao normal (80 U/L), mas o paciente ainda se queixava de fraqueza muscular e dor. Nesse momento, decidiu-se



associar metotrexato (10 mg/semana) ao tratamento e iniciar a retirada da prednisona. O paciente retornou no mês seguinte com MMT-8 e CPK normais e tentou-se redução adicional de prednisona, de 10 mg/dia para 5 mg/dia. Dois meses depois, o paciente retornou com atividade muscular estável, mas apresentava dispneia e infiltrado pulmonar, atribuídos presumivelmente à miopatia. Durante os 5 meses seguintes, embora nenhuma inflamação muscular tenha sido percebida, foi optado pela realização de 4 pulsos intravenosos de ciclofosfamida para tratar os sintomas respiratórios, sem sucesso. Ao final deste protocolo de indução com ciclofosfamida, a atividade muscular recidivou, com nova elevação das enzimas musculares (até 1758 U/L). Novo ciclo de IGIV foi prescrito e a prednisona foi mantida em 5 mg/dia. Durante a infusão deste ciclo de IGIV, o paciente apresentou reação anafilática leve, controlada com hidrocortisona, anti-histamínicos e ajuste do tempo de infusão. O paciente era candidato ao rituximabe, especialmente devido à doença pulmonar. Após o início do rituximabe, os parâmetros pulmonares melhoraram e o paciente ficou assintomático. A prednisona foi totalmente removida 50 meses após o início do tratamento. A ressonância magnética, obtida 66 meses após o início da doença, mostrou apenas uma leve lipossustituição.

**Paciente #9.** Mulher caucasiana de 49 anos apresentou 1 mês de febre e fraqueza. A avaliação inicial mostrou uma CPK de 3707 U/L e um MMT-8 de 60. Ela foi tratada com 3 dias de MP (1g por dia), IGIV (2 g/kg, divididos em 2 dias) e prednisona oral (0,5 mg/kg/dia). Após 1 mês, a paciente ainda apresentava fraqueza muscular objetiva, com um MMT-8 com pequena melhora e uma CPK de 1186 U/L. Decidiu-se repetir a indução e iniciar a redução da prednisona. A

paciente retornou um mês depois com a força muscular preservada e CPK de 52 U/L. Assim, ela foi designada para metotrexato (15 mg/semana), e a redução de prednisona progrediu. Após o ajuste do metotrexato à dose máxima (25 mg/semana), a paciente apresentou toxicidade hepática leve e a droga foi trocada para azatioprina (2 mg/kg/dia). Nenhuma atividade muscular foi relatada e a paciente completou o desmame de prednisona após 17 meses de tratamento. A ressonância magnética foi adquirida 23 meses após o início da doença e mostrava apenas uma leve lipossustituição.

**Paciente #10.** Paciente de ascendência asiática com 77 anos estava usando estatina por alguns meses quando começou a apresentar fadiga, fraqueza e perda de peso. O exame físico mostrou um MMT-8 de 68 e a avaliação laboratorial mostrava uma CPK de 11350 U/L. Devido ao diabetes mellitus prévio e idade avançada, ela foi designada para receber apenas IGIV (2 g/kg, dividida em 2 dias). Após 2 meses, a paciente apresentou ganho de peso, mas manteve níveis elevados de CPK (3800 U/L) e força muscular inalterada. Assim, decidiu-se repetir o protocolo de indução e associar azatioprina (2 mg/kg/dia). Após 1 mês, a paciente retornou assintomática e com níveis mais baixos de CPK (cerca de 1900 U/L). Embora a paciente tenha mantido enzimas musculares persistentemente elevadas, a força foi sempre preservada e o protocolo de indução não foi mais repetido. A ressonância magnética foi obtida com 11 meses de duração da doença e nenhuma alteração foi observada.

**Paciente #11.** Mulher branca de 35 anos de idade que era saudável apresentou 6 meses de fraqueza muscular e níveis de CPK de até 26000 U/L. Foi tratada inicialmente fora de nosso serviço, com pulsos de MP por 3 dias (1 g por

dia) e prednisona (1 mg/kg/dia). Mantendo a fraqueza muscular, ela recebeu 1 ciclo de rituximabe, 9 meses após o início da doença. A paciente chegou ao nosso ambulatório dentro de 14 meses após a instalação da doença, com um MMT-8 de 54 e CPK em torno de 3000 U/L. Foi tratada com 3 dias de MP (1 g por dia), IGIV (2 g/kg, dividida em 2 dias), azatioprina (2 mg/kg/dia) e prednisona reduzida a 0,25 mg/kg/dia. Durante os próximos 4 meses, a paciente recebeu 2 pulsos de MP e IGIV combinados, 1 pulso de MP isolado e 1 pulso de IGIV isolado, até finalmente recuperar a força muscular e manter os valores de enzimas musculares próximos da normalidade (cerca de 1000 U/L). A terapia de manutenção foi realizada com azatioprina (2 mg/kg/dia) e rituximabe a cada 6 meses. A suspensão da prednisona foi realizada 52 meses após o início e a ressonância magnética foi adquirida após 56 meses de duração da doença. Esta paciente apresentou o maior grau de liposs substituição da amostra, considerado moderado.

**Paciente #12.** Uma jovem afrodescendente de 26 anos que era saudável apresentou fraqueza muscular de início abrupto com duração de 1 mês quando chegou ao serviço. Seu MMT-8 somava 68 e sua CPK era de 14000 U/L. Foi prontamente tratada com 3 dias de MP (1g por dia), IGIV (2 g/kg, divididos em 2 dias), prednisona (1 mg/kg/dia) e azatioprina (2 mg/kg/dia). Como havia dúvida quanto ao uso apropriado das medicações domiciliares, decidiu-se manter o metotrexato como manutenção, uma vez que a administração semanal poderia eventualmente melhorar a adesão. Quatro meses depois, após muitos ajustes de dosagem e reorientação, a paciente apresentou fraqueza muscular e os níveis de CPK estavam em torno de 2000 U/L com metotrexato (20 mg/semana) e

prednisona (1 mg/kg/dia). Decidiu-se repetir a infusão de IGIV, na mesma dose. Um mês depois, quase nenhum resultado foi alcançado e outra rodada de MP combinada com IGIV foi prescrita. Após mais um mês, a paciente retornou com melhora da força muscular (MMT-8 de 74) e CPK próxima da normalidade (aproximadamente 800 U/L). O desmame de prednisona foi finalmente iniciado e o metotrexato foi ajustado para dose completa. Dois meses depois, a paciente retornou com sensação subjetiva de fraqueza, mas sem elevações da CPK ou alterações no exame físico. Foi decidido associar ciclosporina (2 mg/kg/dia). Na consulta seguinte, a paciente relatou pouca aderência às doses dos imunossupressores e a fraqueza havia retornado. De fato, seu MMT-8 caiu para abaixo de 60 pontos e a CPK sérica foi novamente para além de 3000 U/L. Outra rodada de MP e IGIV foi prescrita e a paciente foi designada para rituximabe associado ao metotrexato. Nos meses seguintes, antes da aprovação e profilaxia adequada do biológico, a paciente deteriorou a atividade muscular, necessitando de pulsos mensais de IGIV para manter a força muscular. Mesmo após 2 ciclos de rituximabe, a paciente manteve elevação de CPK e força muscular estabilizada, mas nenhum ganho foi alcançado. A prednisona nunca foi completamente reduzida e a ressonância magnética, obtida dentro de 33 meses após o início da doença, mostrou edema ativo e lipossustituição, surpreendentemente quantificados como leves. É importante ressaltar, porém, que a falta de adesão aos esquemas de tratamento foi notavelmente alta neste caso, contribuindo para o mau prognóstico.

**Paciente #13.** Mulher caucasiana de 45 anos, previamente saudável, que apresentava fadiga progressiva ao longo de um ano que, nos últimos 5 meses,

evoluiu para fraqueza muscular proximal e disfagia. Ela chegou ao nosso ambulatório com um MMT-8 de 69 e CPK sérica em torno de 13600 U/L. Foi prontamente tratada com 3 dias de MP (1g por dia), IGIV (2 g/kg, divididos em 2 dias) e prednisona (1 mg/kg/dia). Após 1 mês, ela retornou com alguma melhora na disfagia, mas mantendo a fraqueza muscular e uma CPK sérica de 1161 U/L. Outra rodada de MP e IGIV foi prescrita e a redução da prednisona foi iniciada. Mais um mês se passou e ela retornou com importante melhora na força muscular (MMT-8 de 78) e níveis normais de CPK (272 U/L). Nesse momento, metotrexato foi iniciado com 15 mg/semana e a prednisona foi novamente reduzida para 0,25 mg/kg/dia. Quatro meses depois, a paciente retornou com um leve aumento nos níveis de CPK (até 500 U/L), mas assintomática. Foi decidido associar azatioprina (2 mg/kg/dia) ao esquema anterior. A progressão do desmame de prednisona também foi tentada. O tratamento foi bem-sucedido e o glicocorticoide oral foi totalmente removido dentro de 28 meses após o início do tratamento, sem novas crises. No 36º mês de tratamento, a paciente apresentava leve elevação das enzimas hepáticas e linfopenia; assim, o esquema de manutenção foi modificado para o micofenolato de mofetila, que a paciente não tolerou devido a efeitos colaterais e, finalmente, para a ciclosporina (3 mg/kg/dia), o medicamento final antes da aquisição da ressonância magnética. A imagem foi obtida dentro de 63 meses após o início da doença e apresentou lipossustituição moderada, sem atrofia ou edema.

## 4.2. SEGUNDA FASE

Oito dos 13 pacientes concordaram em prosseguir com o estudo e se submeter ao protocolo de treinamento físico. Os 5 pacientes que não entraram no protocolo não o fizeram por: indisponibilidade de tempo (n = 1), pela impossibilidade de deslocamento (n = 2) ou por falta de desejo de realizar atividade física (n = 2). Não houve casos de contraindicação ao treinamento por condição clínica ou por engajamento prévio em atividades esportivas. A **Figura 2** sintetiza os dados do recrutamento dos pacientes para esta fase.

A **Tabela 5** sintetiza os dados atualizados dos pacientes que entraram na segunda fase. A média de idade dos 8 pacientes foi de 60,8 anos, com uma leve predominância do sexo feminino. A mediana do IMC foi 28,3 e o tempo médio entre o início da doença e o início desta etapa foi de 28,8 meses.

Em relação aos parâmetros de doença, cinco e três pacientes eram positivos, respectivamente, para anti-SRP e anti-HMGCR.

Todos os pacientes do protocolo de intervenção estavam clinicamente estáveis ou em remissão. A mediana da dose cumulativa de prednisona foi 11,5 g, e apenas um paciente ainda usava prednisona (10 mg/dia). Seis dos oito pacientes estavam usando pelo menos um medicamento imunossupressor: dois pacientes estavam em uso de azatioprina (2 - 3 mg/kg/dia), um estava em uso de metotrexato (10 - 25 mg/semana), dois estavam com uma combinação de ambos e uma estava com micofenolato de mofetila (3 g/dia).

Mesmo antes do treinamento, os pacientes já se apresentavam com força muscular preservada e sem sinais de atividade da doença, conforme resumido

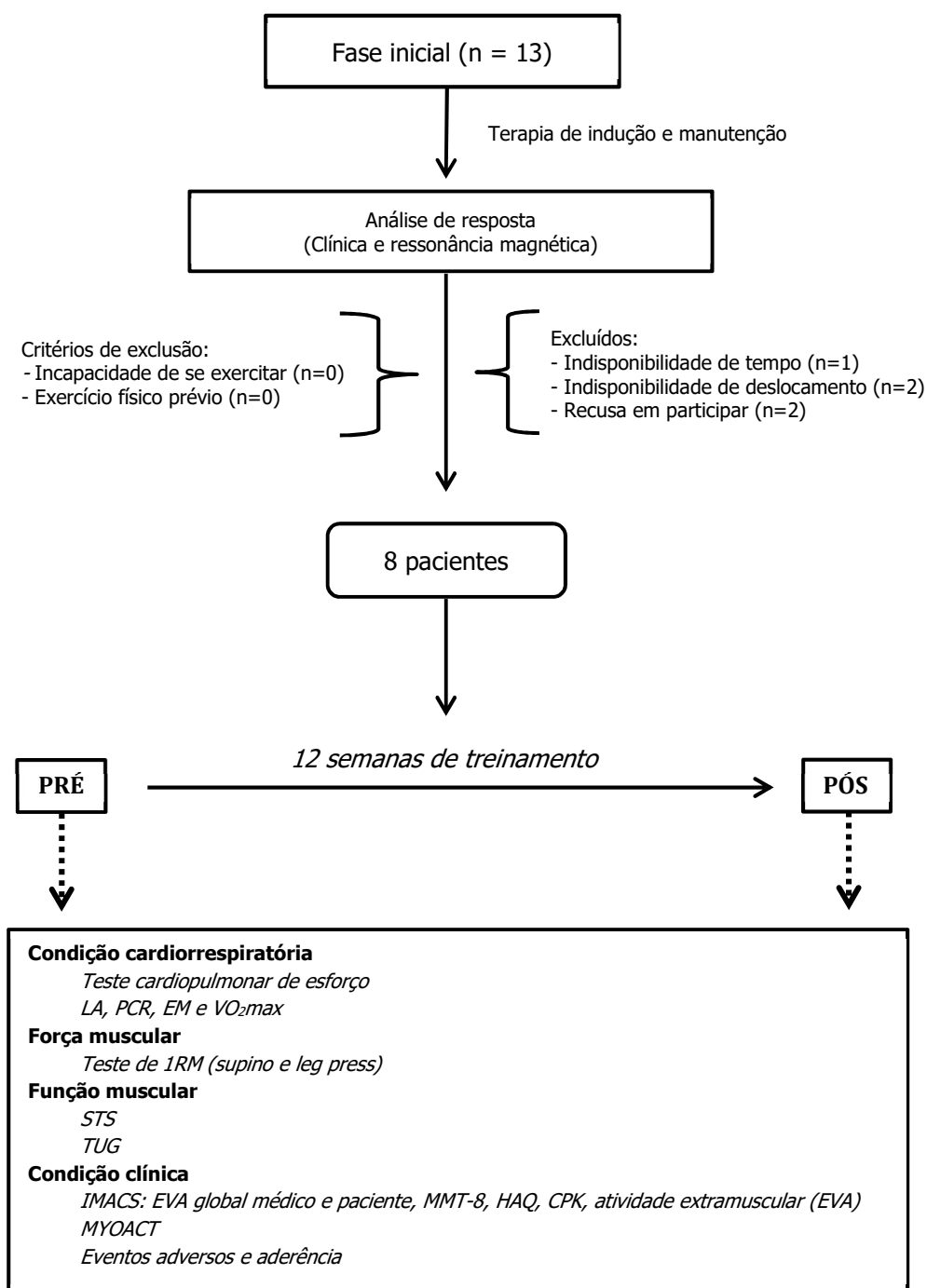
na **Tabela 6**. Além disso, a mediana do HAQ e a mediana das EVA sugeriam um baixo grau de incapacidade. O valor mediano de CPK foi de 348 U/L, ligeiramente elevado de acordo com o ponto de corte do método (252 U/L). Após o protocolo, nenhuma variável referente à atividade da doença mudou significativamente. A pontuação dos critérios de resposta IMACS (AGGARWAL *et al.*, 2016) totalizou 20 pontos, representando, assim, uma melhoria mínima (*minimal improvement*).

Todos os pacientes que iniciaram o protocolo o concluíram. Houve uma alta adesão ao programa de treinamento físico (95%), e nenhum evento adverso grave foi relatado. Um paciente apresentou dor relacionada ao exercício nas panturrilhas após 4 sessões, mas diminuiu após a otimização do alongamento regional. Outro paciente apresentou dor nas costas após 2 sessões que foi facilmente controlada com analgésicos e diminuiu com a progressão do protocolo. Nenhuma reativação foi identificada, e nenhum paciente necessitou de drogas imunossupressoras adicionais durante o protocolo.

Quanto à capacidade aeróbia, houve melhora significativa no tempo para atingir o LA ( $P = 0,02$ ; TE: 1,24), PCR ( $P < 0,01$ ; TE: 1,61) e EM ( $P < 0,01$ ; TE: 1,13; **Tabela 7, Figura 3**).

Os desempenhos em 1 RM supino ( $P = 0,03$ ; TE: 0,28) e STS ( $P < 0,01$ ; TE: 0,70) também melhoraram (**Tabela 7, Figura 4**).

**FIGURA 2** - Esquema ilustrando o recrutamento de pacientes do estudo



CPK: creatinofosfoquinase; EM: esforço máximo; EVA: escala visual analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; IMACS: critérios de resposta clínica da *International Myositis Assessment & Clinical Study Group*; LA: limiar anaeróbio; MMT: *Manual muscle testing*; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales*; PCR: ponto de compensação respiratória; RM: repetição máxima; STS: teste *sit-to-stand*; TUG: teste *timed up-and-go*; VO<sub>2max</sub>: consumo máximo de oxigênio.



**TABELA 5** - Dados gerais, clínicos e farmacológicos dos 8 pacientes selecionados para a fase de intervenção

ID	Idade (anos)	Duração da doença (meses)	Sexo	Etnia	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Anti-SRP	Anti-HMGCR	GC atual (mg/dia)	GC total (mg)	IS	
5	42	14	M	AD	31,2	+	-	10	22000	MTX,AZA	
6	62	17	M	C	28,0	+	-	0	0	MTX,AZA	
7	58	48	F	C	20,2	+	-	0	14812	MMF	
1	67	29	F	AD	20,7	-	+	0	9100	MTX	
2	71	45	M	C	30,7	-	+	0	30675	-	
9	51	23	F	C	28,6	+	-	0	13875	AZA	
3	58	42	F	AD	31,6	-	+	0	9300	-	
10	77	12	F	A	19,7	+	-	0	0	AZA	
60,8±11,2		28,8±14,5				28,3 (20,6-30,8)			11587 (6825-16609)		

Os resultados estão expressos em: média ± desvio-padrão ou mediana (interquartil 25% - 75%).

A: asiático; AD: afrodescendente; AZA: azatioprina (2 - 3 mg/kg/dia); C: caucasiano; F: feminino; GC: glicocorticoide (equivalente à prednisona); HMGCR: hidroximetilglutaril coenzima A redutase; ID: identificador; IMC: índice de massa corporal; IS: imunossupressor; M: masculino; MMF: micofenolato de mofetila (3 g/dia); MTX: metotrexato (10 - 25 mg/semana); SRP: *signal recognition particule*.

**TABELA 6** - Comparação da atividade de doença antes e depois do treinamento físico dos 8 pacientes selecionados para a fase de intervenção

ID	EVA médico		EVA extramuscular		EVA paciente		HAQ		MMT-8		CPK (U/L)		MYOACT	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
5	4,0	1,0	0,0	0,0	9,2	2,5	0,88	0,88	78	80	1445	4266	4,0	1,0
6	2,0	0,0	0,0	0,0	1,1	1,0	1,50	0,13	80	80	1953	2566	2,0	0,0
7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,13	0,13	80	80	210	215	0,0	0,0
1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	4,5	0,00	0,00	80	80	61	175	0,0	0,0
2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,9	0,0	0,00	0,00	80	80	220	142	0,0	0,0
9	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,5	0,00	0,25	80	80	82	52	0,0	0,0
3	0,0	0,0	0,0	0,0	3,7	2,0	1,00	0,75	80	80	476	168	0,0	0,0
10	1,0	0,0	0,0	0,0	8,8	3,7	1,75	0,50	80	80	1903	1337	3,0	0,0
	0,0 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0-0)	0 (0-0)	1,6 (0,94-4,99)	1,5 (0,38-2,8)	0,50 (0,00-1,13)	0,19 (0,09-0,56)	80 (75-80)	80 (80-80)	348 (178-1559)	195 (161-1644)	0,0 (0,0-2,3)	0,0 (0,0-0,0)
<b>p</b>	0,37		1,00		0,56		0,60		0,22		0,87		0,34	

Os resultados estão expressos em: mediana (interquartil 25% - 75%).

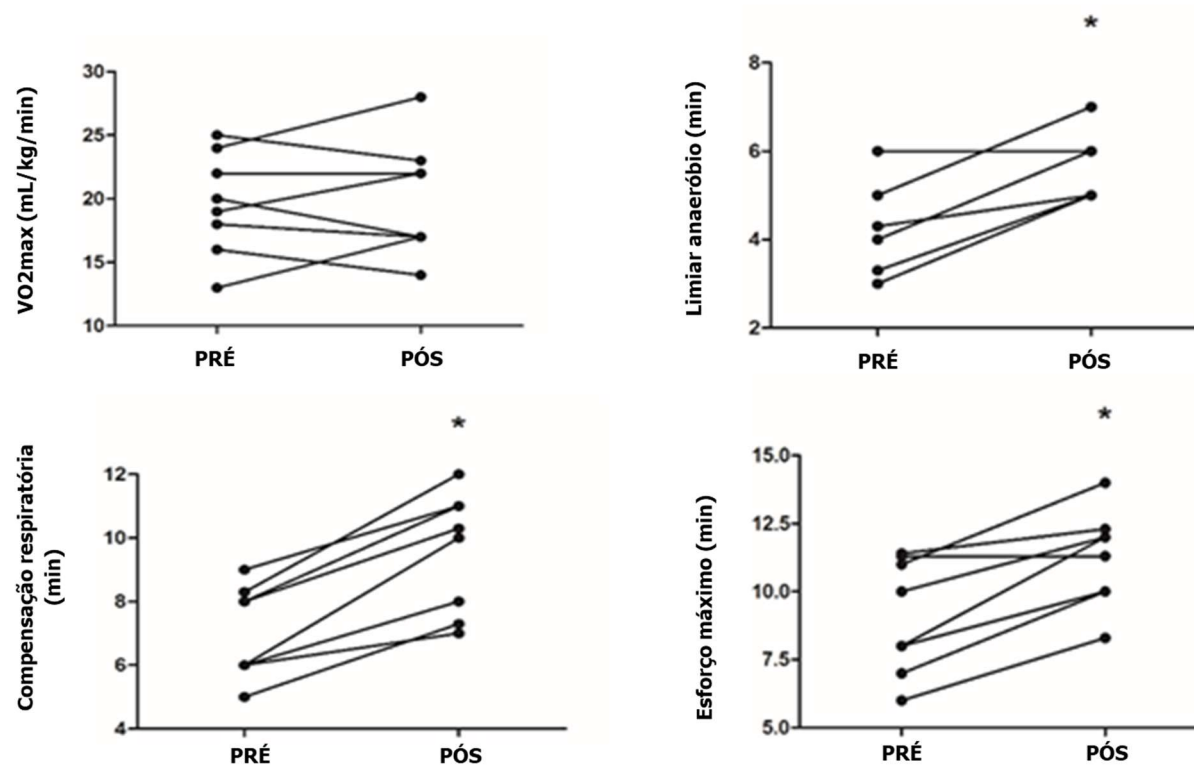
CPK: creatinofosfoquinase; EVA: escala visual analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; ID: identificador; MMT: *Manual muscle testing* com 8 grupamentos musculares; MYOACT: *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales*.

**TABELA 7** - Capacidade aeróbia, força e funcionalidade muscular antes e depois do treinamento físico dos 8 pacientes selecionados para a fase de intervenção

Parâmetros	Treino de 12 semanas		Valor do <i>P</i>	TE
	Antes	Após		
<b>Capacidade aeróbia</b>				
VO <sub>2max</sub> (L/min)	1,3±0,5	1,4±0,6	0,90	0,14
VO <sub>2max</sub> (mL/kg/min)	19,2±3,7	19,4±3,7	0,72	0,05
LA (min)*	4,2±1,3	5,5±0,7	0,02	1,24
PCR (min)*	7,0±1,4	9,6±1,8	<0,01	1,61
EM (min)*	9,2±2,0	11,3±1,7	<0,01	1,13
<b>Força e funcionalidade muscular</b>				
1 RM <i>leg press</i> (kg)	31 (26-50)	50 (30-53)	0,40	0,28
1 RM supino (kg)	23,5±11,5	27,0±12,9	0,03	0,28
TUG (s)	7,5±1,2	7,0±1,3	0,11	0,40
STS (n)	12,5±3,1	14,7±3,2	<0,01	0,70

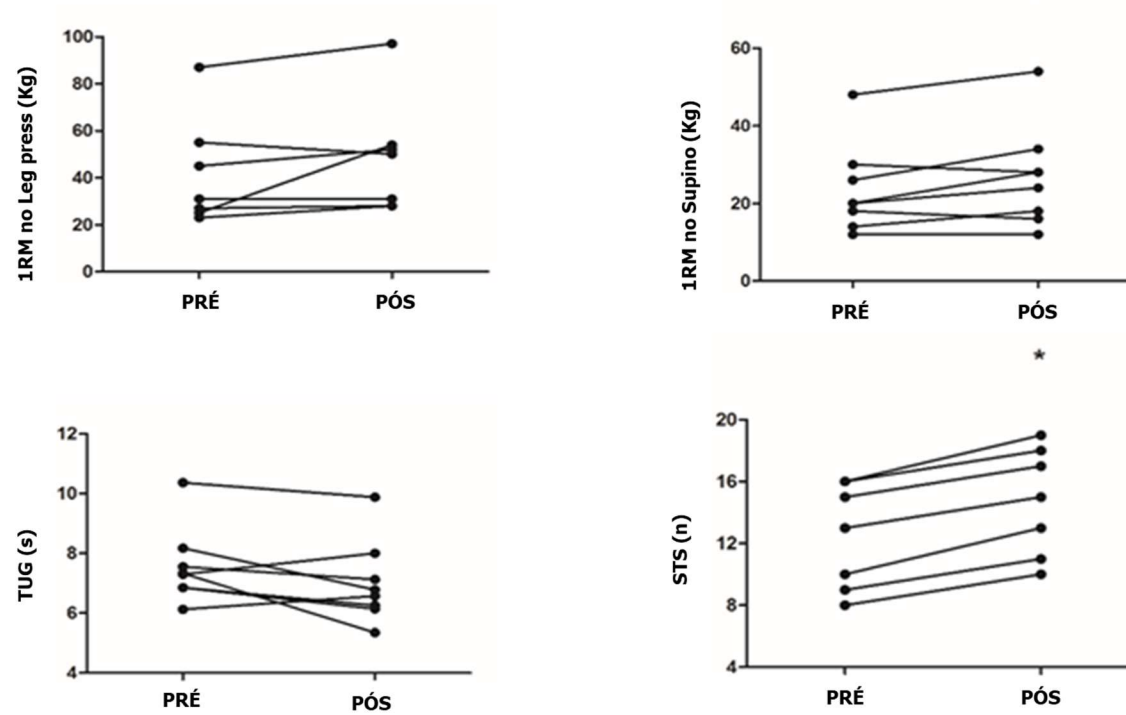
Os resultados estão expressos em: média ± desvio-padrão ou mediana (interquartil 25% - 75%).

LA: tempo até o limiar anaeróbio; TE: tamanho do efeito; EM: tempo até a exaustão; PCR: tempo até o ponto de compensação respiratória; RM: *repetition maximum*; STS: teste *sit-to-stand*; TUG: teste *timed up-and-go*; VO<sub>2max</sub>: consumo máximo de oxigênio.

**FIGURA 3** - Dados individuais de capacidade aeróbia antes e após o treinamento físico

\*  $P < 0,05$

**FIGURA 4** - Dados individuais de força e funcionalidade muscular antes e após o treinamento físico



RM: repetição máxima; STS: teste *sit-to-stand*; TUG: teste *timed up-and-go*

\*  $P < 0,05$

## **5. Discussão**

Este foi o primeiro estudo a analisar a anatomia muscular tardia de pacientes com MNIM submetidos a uma terapia homogênea e precoce de indução. Além disto, pela primeira vez na literatura foi avaliada a segurança e a eficácia do treinamento físico nesta doença.

Estudos prévios documentaram características prognósticas (HENGSTMAN, 2006; KAO *et al.*, 2004; DE SOUZA *et al.*, 2017) e alterações de ressonância magnética na MNIM (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2017[2]; ZHENG *et al.*, 2015), mas os dados de tratamento nestes estudos retrospectivos eram pouco uniformes. Entre os dois estudos que avaliaram ressonância magnética, por exemplo, um deles analisou 101 pacientes em fases distintas e não especificadas de tratamento (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2017[2]) e o outro avaliou 12 pacientes antes mesmo do tratamento (ZHENG *et al.*, 2015). Em ambos os estudos os tratamentos foram múltiplos e pouco documentados, uma vez que o foco da análise não se pautou em terapêutica. Baseado nos dados disponíveis na literatura até então, portanto, não se podia ainda correlacionar tipo de terapia com dados de progressão radiológica em MNIM.

Em contrapartida, os pacientes deste estudo foram submetidos desde o início a uma intervenção medicamentosa relativamente homogênea, ao menos no que se refere à indução, permitindo extrair informações um pouco mais uniformes. Levando este ponto em consideração, pode se observar que os pacientes do presente estudo apresentaram uma evolução clínica e radiológica significativamente diferente do que foi relatada até o momento na literatura, sugerindo o papel de uma estratégia de indução precoce de remissão.

Além disso, todos os pacientes do presente estudo apresentavam autoanticorpos específicos, garantindo maior precisão do diagnóstico da MNIM. Foram incluídos pacientes tanto com anticorpos anti-HMGCR quanto anti-SRP e observa-se que todos os pacientes que necessitaram de terapia biológica eram anti-SRP positivo, simbolizando uma doença refratária em conformidade com a literatura (KAO *et al.*, 2004; SUZUKI *et al.*, 2015; PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2017[2]). Contudo, ambos os grupos de pacientes tiveram uma resposta clínica importante com a terapia instituída. No momento do diagnóstico, esta amostra apresentou as mesmas descrições vistas na literatura (fraqueza muscular significativa, enzimas musculares séricas elevadas e alto grau de disfunção), porém respondeu de maneira diferente do reportado até o presente momento.

Por exemplo, um estudo (KAO *et al.*, 2004) relatou que 80% da amostra apresentava atrofia muscular clínica durante o acompanhamento da doença. Em contraste, apenas 1 dos pacientes do presente estudo apresentou atrofia muscular (vista na ressonância magnética) após um período de 41 meses de seguimento. Da mesma forma, Grable-Esposito *et al.* (GRABLE-ESPOSITO *et al.*, 2010) mostraram uma taxa de 16% de recuperação da força completa, após a imunossupressão, enquanto que 77% dos nossos pacientes apresentavam força normal após a intervenção medicamentosa.

A longo prazo, baseando-se nos parâmetros do IMACS, os pacientes apresentaram uma grande resposta clínica, com ganhos positivos em todos os domínios e melhora máxima nos parâmetros MMT, HAQ e EVA. Além disso, a CPK sérica mediana voltou ao nível basal da normalidade. No entanto, foi observada a gravidade da doença nos medicamentos de manutenção, uma vez que, mesmo



após um período médio de 39 meses de acompanhamento, apenas 3 pacientes ficaram sem nenhuma medicação e 2 permaneceram recebendo glicocorticoides. Essas informações corroboram com as taxas elevadas de recidiva da literatura (KAO *et al.*, 2004).

Como mencionado na introdução, dois estudos avaliaram a ressonância magnética muscular de pacientes com MNIM (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2017[2]; ZHENG *et al.*, 2015). Em uma amostra de 101 pacientes, Pinal-Fernandez *et al.* observaram uma extensão média de lipossustituição de 38% nos compartimentos musculares das coxas dos pacientes (PINAL-FERNANDEZ *et al.*, 2017[2]). Zheng *et al.* observaram em 12 pacientes a presença de algum grau de lipossustituição nos compartimentos musculares das coxas de todos os pacientes, sendo 33% considerada grave (ZHENG *et al.*, 2015). Em contrapartida, no presente estudo, a ressonância magnética descreveu músculos relativamente poupados, com apenas 2 pacientes apresentando atrofia ou lipossustituição de mais de 25% da área seccional. Os resultados obtidos podem sugerir que uma abordagem precoce de tratamento com metas bem definidas poderia reduzir a probabilidade de incapacidade muscular a longo prazo. Estes dados já haviam sido previamente explorados pelo nosso grupo (DE SOUZA *et al.*, 2017), mas foi a primeira vez em que se pôde demonstrar a relação de uma terapia de indução agressiva com uma possível redução nas sequelas musculares tardias.

Além disto, os pacientes puderam ser seguidos e submetidos a um protocolo de treino. Este é o primeiro estudo a investigar a viabilidade, segurança e eficácia do treinamento físico em pacientes com MNIM. As principais conclusões foram:

a) o treinamento físico em pacientes com MNIM foi seguro;

- b) o treinamento físico foi capaz de aumentar a capacidade aeróbia (tempo para atingir LA, PCR e EM), o que representa melhorias nos parâmetros cardiorrespiratórios em MNIM;
- c) o exercício físico melhorou a força (1 RM no supino) e funcionalidade muscular (por exemplo: STS), sugerindo uma atenuação dos sintomas da doença.

Embora com amostragem pequena, o ensaio experimental teve um grupo homogêneo de um único centro, com critérios de inclusão restritos, incluindo apenas pacientes com evidência sorológica de MNIM com tratamento e características semelhantes. A intervenção foi padronizada e supervisionada, garantindo alta adesão e validade interna adequada.

À época da intervenção, os nossos pacientes se apresentavam com doença menos grave do que aquela descrita na literatura em relação ao estado muscular e incapacidade, com menos fraqueza, menos atrofia e menores níveis de enzimas musculares, presumivelmente devido à abordagem de indução à remissão com metas terapêuticas já descritas anteriormente. Esta característica da nossa amostra, portanto, não permitiu a avaliação de pacientes em franca atividade de doença. Ainda assim, diante de um cenário potencialmente mórbido, o exercício emerge como medida para atenuar a fragilidade e melhorar a qualidade de vida.

Uma vez que em pacientes com outras MAS, como DM e PM, há um importante comprometimento da capacidade aeróbia, que está associado a uma baixa proporção de fibras oxidativas de contração lenta do tipo I (DASTMALCHI *et al.*, 2007); diminuição das atividades enzimáticas mitocondriais musculares (MUNTERS *et al.*, 2013); e baixa densidade de capilaridade (MUNTERS *et al.*,

2013), com melhora dos parâmetros após o exercício (MUNTERS *et al.*, 2013 e 2016), é possível que houvesse igual benefício na MNIM.

Motivado pelos muitos estudos que relataram a segurança e os benefícios das intervenções com exercícios físicos em DM e PM (REGARDT *et al.*, 2011; WIESINGER *et al.*, 1998[1]; WIESINGER *et al.*, 1998[2]; ALEXANDERSON, 2007; HABERS & TAKKEN, 2011; VOET *et al.*, 2013; MUNTERS *et al.*, 2013; MATTAR *et al.*, 2014[1]; MATTAR *et al.*, 2014[2]; NADER *et al.*, 2010), o presente estudo estendeu essas observações pela primeira vez aos pacientes com MNIM.

Devido à fisiopatogênese provavelmente distinta das MNIM em relação às MAS com inflamação muscular de predomínio linfocítico, havia uma preocupação quanto à possibilidade do exercício físico piorar a necrose e macrofagia das fibras musculares. Se consideradas outras doenças com necrose muscular, como as distrofias musculares, há um longo debate acerca da segurança e eficácia do exercício físico (SICILIANO *et al.*, 2015; GIANOLA *et al.*, 2013), com estudos em um modelo murino de distrofia muscular de Duchenne (DMD) demonstrando possível aumento da apoptose das fibras musculares (LIM *et al.*, 2004) após o exercício. Contudo, mesmo na DMD, há estudos que, apesar das limitações metodológicas, demonstram segurança e inclusive benefício modesto mesmo com exercícios resistidos (VIGNOS & WATKINS, 1966; DELATEUR & GIACONI, 1979; SCOTT *et al.*, 1981). Ademais, um grande ensaio clínico randomizado (*No use is disuse trial*) avaliando diversas modalidades de exercício físico em crianças com DMD se encontra em andamento no momento, com resultados já positivos com treino aeróbico em bicicletas adaptadas (JANSEN *et al.*, 2013). Nas demais distrofias mais prevalentes, como a distrofia miotônica, a distrofia

facioescapuloumeral e as distrofias de cinturas, há inclusive revisões sistemáticas demonstrando a segurança do exercício aeróbico e resistido (ANSVED, 2001; VOET *et al.*, 2010). À luz destas informações, considerando que mesmo as doenças estruturais musculares poderiam se beneficiar de exercício físico combinado, seria possível que fosse igualmente conveniente às MNIM.

Com relação à segurança, o estudo foi bem-sucedido, pois não houve relatos de recidivas da doença, eventos adversos importantes ou deterioração da funcionalidade durante a intervenção. Os pacientes #5 e #6 apresentaram aumento significativo da CPK sérica, contudo, pudemos observar que houve incremento de força muscular com o protocolo. O paciente #5 foi inclusive excluído da análise de 1RM no *leg press* na fase pós-intervenção, porque extrapolou a carga disponível no aparelho. Ao analisar a série de casos, nota-se que os pacientes #5 e #6 apresentavam CPK sustentadamente elevada, sendo o paciente #5 considerado inclusive um não-responder ao esquema de indução. O aumento de CPK nestes indivíduos foi, portanto, atribuído mais à atividade residual de doença em si do que à intervenção física.

Como limitação do estudo atual, pode-se apontar que os pacientes desta amostra se encontravam estáveis e com força preservada. Ao calcular a melhora clínica pelo IMACS (AGGARWAL *et al.*, 2016), por exemplo, nota-se apenas uma melhora mínima (*minimal improvement*), uma vez que não havia grande espaço para ganhos. Uma vez demonstrada a segurança nesta população estável, porém, abre-se a possibilidade para que populações francamente ativas de doença sejam também avaliadas futuramente com maior segurança.

Alterações na força muscular em resposta ao treinamento variaram de acordo com o grupo muscular, não atingindo significância estatística no teste de 1 RM no *leg press*. Contudo, como se observou aumento na força tanto no teste de 1 RM no supino quanto no STS, este último também com grande demanda de musculatura de membros inferiores, pode-se especular que, com uma amostragem maior, também haveria uma diferença estatisticamente relevante no teste de 1 RM do *leg press*. Ademais, como dito anteriormente, o paciente #5 extrapolou a carga disponível no aparelho para obtenção de 1 RM neste grupamento muscular, representando um dado perdido mas com efeito provavelmente positivo sobre o cálculo estatístico de relevância.

Em relação à funcionalidade muscular, todos os pacientes melhoraram no STS. O TUG apresentou resultados contraditórios que se pode atribuir principalmente a um efeito teto. Como os pacientes envolvidos neste estudo apresentavam força muscular preservada, eles realizaram um bom TUG no início do protocolo, deixando pouco espaço para melhora no TUG pós-exercício.

Finalmente, em relação à capacidade aeróbia, quase todos os pacientes melhoraram todos os limiares (ou seja, LA, PCR e EM), indicando um aumento no desempenho aeróbio funcional. No entanto, não foi possível observar no presente estudo aumento no  $VO_{2max}$ , presumivelmente devido a sua natureza multifatorial. Como os indivíduos treinaram apenas 2 vezes por semana, é possível que um protocolo com maior volume dentro de uma semana produzisse os resultados esperados. Uma avaliação sobre os mecanismos por trás da adaptação muscular ao exercício talvez pudesse ser alvo de novos estudos e possivelmente também ajudaria a compreender melhor os resultados.

O estudo atual tem algumas limitações em ambas às fases. Pode-se apontar, por exemplo, a ausência de um grupo-controle, necessário para calcular as medidas de risco. Ademais, na fase terapêutica, não foi possível estabelecer uma relação de causa e efeito entre a terapia-alvo e os resultados observados devido ao desenho atual, especialmente se considerado que os pacientes foram submetidos a uma terapia bastante heterogênea na fase de manutenção. Este estudo poderá, contudo, ser usado como base para que ensaios clínicos futuros avaliem o papel real da estratégia de indução com meta terapêutica. Finalmente, na fase da intervenção, seria interessante um grupo-controle formado por indivíduos saudáveis não treinados ou mesmo por pacientes em uma rotina padrão de fisioterapia ambulatorial.

## **6. Conclusão**

Nesta série de casos, o tratamento precoce com pulsoterapias de MP e/ou IGIV com o objetivo de resposta clínica completa pode ter sido uma estratégia eficaz de tratamento para a MNIM, atuando sobre os parâmetros de atividade de doença e possivelmente sobre o dano muscular acumulado visto pela ressonância magnética.

Ademais, o treinamento físico combinado supervisionado em pacientes com MNIM se mostrou seguro e eficaz, promovendo aumento de capacidade aeróbia, força e função muscular.



## **7. Referências**

- AGGARWAL R, BANDOS A, REED AM, ASCHERMAN DP, BAROHN RJ, FELDMAN BM, MILLER FW, RIDER LG, HARRIS-LOVE MO, LEVESQUE MC; RIM STUDY GROUP, ODDIS CV. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol.* 66: 740-9, 2014.
- AGGARWAL R, RIDER LG, RUPERTO N, BAYAT N, ERMAN B, FELDMAN BM, ODDIS CV, AMATO AA, CHINOY H, COOPER RG, DASTMALCHI M, FIORENTINO D, ISENBERG D, KATZ JD, MAMMEN A, DE VISSER M, YTTERBERG SR, LUNDBERG IE, CHUNG L, DANKO K, GARCÍA-DE LA TORRE I, SONG YW, VILLA L, RINALDI M, ROCKETTE H, LACHENBRUCH PA, MILLER FW, VENCOVSKY J. 2016 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group / Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 76: 792-801, 2016.
- 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.* 57: 768-77, 2007.
- ANSVED T. Muscle training in muscular dystrophies. *Acta Physiol Scand.* 171: 359-66, 2001.
- AROUCHE-DELAPERCHE L, ALLENBACH Y, AMELIN D, PREUSSE C, MOULY V, MAUHIN W, TCHOUPOU GD, DROUOT L, BOYER O, STENZEL W, BUTLER-BROWNE G, BENVENISTE O. Pathogenic role of anti-signal recognition protein and anti-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase antibodies in necrotizing myopathies: Myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies. *Ann Neurol.* 81: 538-48, 2017.
- BALLOW M. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin therapy and potential use in autoimmune connective tissue diseases. *Cancer.* 15; 68: 1430-6, 1991.
- BASTA M, KIRSHBOM P, FRANK MM, FRIES LF. Mechanism of therapeutic effect of high-dose intravenous immunoglobulin. Attenuation of acute, complement-dependent immune damage in a guinea pig model. *J Clin Invest.* 84: 1974-81, 1989.
- BERGGREN JR, BOYLE KE, CHAPMAN WH, HOUMARD JA. Skeletal muscle lipid oxidation and obesity: influence of weight loss and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 294: 726-32, 2008.

- BERGUA C, CHIAVELLI H, SIMON JP, BOYER O, JOUEN F, STENZEL W, MARTINET J. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Z Rheumatol*. 75: 151-6, 2016.
- BOHAN A, PETER JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 292: 344-7, 1975.
- BOWLES NE, DUBOWITZ V, SEWRY CA, ARCHARD LC. Dermatomyositis, polymyositis, and Coxsackie-B-virus infection. *Lancet*. 1: 1004-7, 1987.
- BRONNER IM, HOOGENDIJK JE, WINTZEN AR, VAN DER MEULEN MF, LINSSEN WH, WOKKE JH, DE VISSER M. Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. *J Neurol*. 250: 480-5, 2003.
- BROWN LE, WEIR JP. ASEP Procedures Recommendation I: Accurate Assessment of Muscular Strength and Power. *J Exerc Physiol*. 4: 1-21, 2001.
- BRUCE B, FRIES JF: The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol*. 30: 167-78, 2003.
- CHEN Z, WANG Y, KUWANA M, XU X, HU W, FENG X, WANG H, KIMURA A, SUN L. HLADRB1 alleles as genetic risk factors for the development of anti-MDA5 antibodies in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 44: 1389-93, 2017.
- CHRISTOPHER-STINE L, CASCIOLA-ROSEN LA, HONG G, CHUNG T, CORSE AM, MAMMEN AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 62: 2757-66, 2010.
- CRUELLAS MG, VIANA V DOS S, LEVY-NETO M, SOUZA FHC, SHINJO SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics*. 68: 909-14, 2013.
- DALAKAS MC, ILLA I, DAMBROSIA JM, SOUEIDAN SA, STEIN DP, OTERO C, DINSMORE ST, MCCROSKY S. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 329: 1993-2000, 1993.
- DALAKAS MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med*. 325: 1487-98, 1991.
- DASTMALCHI M, ALEXANDERSON H, LOELL I, STÅHLBERG M, BORG K, LUNDBERG IE, ESBJÖRNSSON 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*. 57: 1303-10, 2007.
- DELATEUR BJ, GIACONI, RM. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med*. 58: 26-36, 1979.

- DE OLIVEIRA D, MISSE R, LIMA F, SHINJO SK. Physical exercise among patients with systemic autoimmune myopathies. *Adv in Rheumatol.* 58: 5, 2018.
- DE SOUZA FHC, MIOSSI R, SHINJO SK: Necrotising myopathy associated with anti-signal recognition particle (anti-SRP) antibody. *Clin Exp Rheumatol.* 35: 766-71, 2017.
- DIMITRI D, ANDRE C, ROUCOULES J, HOSSEINI H, HUMBEL RL, AUTHIER FJ. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve.* 35: 389-95, 2007.
- DUBÉ JJ, AMATI F, TOLEDO FG, STEFANOVIC-RACIC M, ROSSI A, COEN P, GOODPASTER BH. Effects of weight loss and exercise on insulin resistance, and intramyocellular triacylglycerol, diacylglycerol and ceramide. *Diabetologia.* 54: 1147-56, 2011.
- DWYER JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med.* 9; 326: 107-16, 1992.
- EMSLIE-SMITH AM, ENGEL AG. Necrotizing myopathy with perivascular capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex (MAC), and minimal cellular infiltration. *Neurology.* 41: 936-9, 1991.
- ENGEL AG, ARAHATA K. Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases, and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. *Hum Pathol.* 17: 704-21, 1986.
- ERNSTE FC, REED AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc.* 88: 83-105, 2013.
- FRIES JF, SPITZ PW, YOUNG DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol.* 9: 789-93, 1982.
- HILL CL, ZHANG Y, SIGURGEIRSSON B, PUKKALA E, MELLEMKJAER L, AIRIO A, EVANS SR, FELSON DT. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.* 357: 96-100, 2001.
- GRABLE-ESPOSITO P, KATZBERG HD, GREENBERG SA, SRINIVASAN J, KATZ J, AMATO AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve.* 41: 185-90, 2010.
- GREENBERG SA. Type 1 interferons and myositis. *Arthritis Res Ther.* 12: S4, 2010.

- HABERS GE, TAKKEN T. Safety and efficacy of exercise training in patients with an idiopathic inflammatory myopathy - a systematic review. ***Rheumatology (Oxford)***. 50: 2113-24, 2011.
- HENGSTMAN GJ, TER LAAK HJ, VREE EGBERTS WT, LUNDBERG IE, MOUTSOPOULOS HM, VENCOVSKY J, DORIA A, MOSCA M, VAN VENROOIJ WJ, VAN ENGELEN BG. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. ***Ann Rheum Dis***. 65: 1635-8, 2006.
- HOOGENDIJK JE, AMATO AA, LECKY BR, CHOY EH, LUNDBERG IE, ROSE MR, VENCOVSKY J, DE VISSER M, HUGHES RA. 119<sup>th</sup> ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. ***Neuromuscul Disord***. 14: 337-45, 2004.
- ISENBERG DA, ALLEN E, FAREWELL V, EHRENSTEIN MR, HANNA MG, LUNDBERG IE, ODDIS C, PILKINGTON C, PLOTZ P, SCOTT D, VENCOVSKY J, COOPER R, RIDER L, MILLER F; International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS). International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. ***Rheumatology (Oxford)***. 43: 49-54, 2004.
- JANSEN M, VAN ALFEN N, GEURTS AC, DE GROOT IJ. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse". ***Neurorehabil Neural Repair***. 27: 816-27, 2013.
- GIANOLA S, PECORARO V, LAMBIASE S, GATTI R, BANFI G, MOJA L. Efficacy of Muscle Exercise in Patients with Muscular Dystrophy: A Systematic Review Showing a Missed Opportunity to Improve Outcomes. ***PLoS One***. 8: e65414, 2013.
- JONES CJ, RIKLI RE, BEAM WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. ***Res Q Exerc Sport***. 70: 113-9, 1999.
- KAO AH, LACOMIS D, LUCAS M, FERTIG N, ODDIS CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. ***Arthritis Rheum***. 50: 209-15, 2004.
- KOCH AE. Angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis [review]. ***Arthritis Rheum***. 41: 951-62, 1988.
- LEVIN MI, MOZAFFAR T, TAHER AL-LOZI M, PESTRONK A. Paraneoplastic necrotizing myopathy. Clinical and pathologic features. ***Neurology***. 50: 764-7, 1998.
- LIM JH, KIM DY, BANG MS. Effects of exercise and steroid on skeletal muscle apoptosis in the mdx mouse. ***Muscle Nerve***. 30: 456-62, 2004.

- LÖFBERG E, GUTIERREZ A, WERNERMAN J, ANDERSTAM B, MITCH WE, PRICE SR, BERGSTRÖM J, ALVESTRAND A. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest.* 32: 345-53, 2002.
- LUNDBERG IE. The physiology of inflammatory myopathies: an overview. *Acta Physiol Scand.* 171: 207-13, 2001.
- LÜNEMANN JD, SCHMIDT J, SCHMID D, BARTHEL K, WREDE A, DALAKAS MC, MÜNZ C. Beta-amyloid is a substrate of autophagy in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol.* 6: 476-83, 2007.
- MAMMEN AL. Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol.* 26: 679-83, 2014.
- MAMMEN AL, TINIAKOU E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med.* 373: 1680-2, 2015.
- 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.* 16: 473, 2014.
- 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.* 20: 11-5, 2014.
- MAUNDRELL A, LESTER S, RISCHMUELLER M, HILL C, CLELAND LG, BLUMBERGS P, WIESE M, LIMAYE V. The PTPN22 gene is associated with idiopathic inflammatory myopathy. *Muscle Nerve.* 55: 270-3, 2017.
- MILLER T, AL-LOZI MT, LOPATE G, PESTRONK A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 73: 420-8, 2002.
- MIMORI T, IMURA Y, NAKASHIMA R, YOSHIFUJI H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol.* 19: 523, 2007.
- MORGAN OS, RODGERS-JOHNSON P, MORA C, CHAR G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. *Lancet.* 2: 1184-7, 1989.
- MORIKAWA S, MURAKAMI T, YAMAZAKI H, IZUMI A, SAITO Y, HAMAKUBO T, KODAMA T. Analysis of the global RNA expression profiles of skeletal muscle cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb.* 12: 121-31, 2005.

- MUNTERS LA, DASTMALCHI M, KATZ A, ESBJÖRNSSON M, LOELL I, HANNA B, LIDÉN 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.* 15: R83, 2013.
- MUNTERS LA, LOELL I, OSSIPOVA E, RAOUF J, DASTMALCHI M, LINDROOS E, CHEN YW, ESBJÖRNSSON M, KOROTKOVA M, ALEXANDERSON H, NAGARAJU K, CROFFORD LJ, JAKOBSSON PJ, LUNDBERG IE. Endurance Exercise Improves Molecular Pathways of Aerobic Metabolism in Patients With Myositis. *Arthritis Rheum.* 68: 1738-50, 2016.
- NADER GA, DASTMALCHI M, ALEXANDERSON H, GRUNDTMAN C, GERNAPUDI R, ESBJÖRNSSON M, WANG Z, RÖNNELID J, HOFFMAN EP, NAGARAJU K, LUNDBERG IE. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med.* 2010; 16: 455-64, 2010.
- NEEDHAM M, FABIAN V, KNEZEVIC W, PANEGYRES P, ZILKO P, MASTAGLIA FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord.* 17: 194-200, 2007.
- NEWMAN ED, KURLAND RJ. P-31 magnetic resonance spectroscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 35: 199-203, 1992.
- ODDIS CV, AGGARWAL R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol.* 14: 279-89, 2018.
- ODDIS CV, REED AM, AGGARWAL R, RIDER LG, ASCHERMAN DP, LEVESQUE MC, BAROHN RJ, FELDMAN BM, HARRIS-LOVE MO, KOONTZ DC, FERTIG N, KELLEY SS, PRYBER SL, MILLER FW, ROCKETTE HE; RIM STUDY GROUP. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 65: 314-24, 2013.
- ODDIS CV, RIDER LG, REED AM, RUPERTO N, BRUNNER HI, KONERU B, FELDMAN BM, GIANNINI EH, MILLER FW; INTERNATIONAL MYOSITIS ASSESSMENT AND CLINICAL STUDIES GROUP. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum.* 52: 2607-15, 2005.
- PARK JH, VANSANT JP, KUMAR NG, GIBBS SJ, CURVIN MS, PRICE RR, PARTAIN CL, JAMES AE JR. Dermatomyositis: correlative MR imaging and P-31 MR spectroscopy for quantitative characterization of inflammation disease. *Radiol.* 177: 473-9, 1990.
- 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.* 37: 736-46, 1994.
- PESTRONK A. Acquired immune and inflammatory myopathies: pathologic classification. *Curr Opin Rheumatol.* 23: 595-604, 2011.
- PINAL-FERNANDEZ I, CASAL-DOMINGUEZ M, CARRINO JA, LAHOUTI AH, BASHARAT P, ALBAYDA J, PAIK JJ, AHLAWAT S, DANOFF SK, LLOYD TE, MAMMEN AL, CHRISTOPHER-STINE L. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. *Ann Rheum Dis.* 76: 681-7, 2017.
- PINAL-FERNANDEZ I, CASAL-DOMINGUEZ M, MAMMEN AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 20: 21, 2018.
- PINAL-FERNANDEZ I, PARKS C, WERNER JL, ALBAYDA J, PAIK J, DANOFF SK, CASCIOLA-ROSEN L, CHRISTOPHER-STINE L, MAMMEN AL. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 69: 263-70, 2017.
- PODSIADLO D, RICHARDSON S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 39: 142-8, 1991.
- POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 378: 158-168, 2018.
- PREUßE C, GOEBEL HH, HELD J, WENGERT O, SCHEIBE F, IRLBACHER K, KOCH A, HEPPNER FL, STENZEL W. Immune-mediated necrotizing myopathy is characterized by a specific Th1-M1 polarized immune profile. *Am J Pathol.* 181: 2161-71, 2012.
- REEVES WH, NIGAM SK, BLOBEL G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 83(24): 9507-11, 1986.
- REGARDT M, WELIN HENRIKSSON E, ALEXANDERSON H, LUNDBERG IE. Patients with polymyositis or dermatomyositis have reduced grip force and health-related quality of life in comparison with reference values: an observational study. *Rheumatology (Oxford)* 50: 578-85, 2011.
- RIDER LG, KOZIOL D, GIANNINI EH, JAIN MS, SMITH MR, WHITNEY-MAHONEY K, FELDMAN BM, WRIGHT SJ, LINDSLEY CB, PACHMAN LM, VILLALBA ML, LOVELL DJ, BOWYER SL, PLOTZ PH, MILLER FW, HICKS JE. Validation of manual muscle testing and a subset of 8 muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 62: 465-72, 2010.
- SATOH T, OKANO T, MATSUI T, WATABE H, OGASAWARA T, KUBO K, KUWANA M, FERTIG N, ODDIS CV, KONDO H, AKAHOSHI T. Novel autoantibodies against 7SL



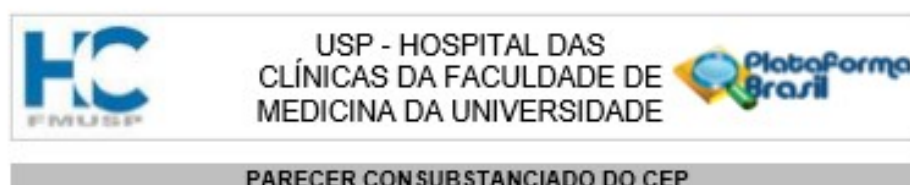
- RNA in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 32: 1727-33, 2005.
- SCHAKMAN O, GILSON H, THISSEN JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol.* 197: 1-10, 2008.
- SCOTT OM, HYDE SA, GODDARD C, JONES R, DUBOWITZ V. Effect of exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Physiotherapy.* 67: 174-6, 1981.
- SHIMOJIMA Y, MATSUDA M, ISHII W, KISHIDA D, SEKIJIMA Y: T-cell receptor-mediated characteristic signaling pathway of peripheral blood T cells in dermatomyositis and polymyositis. *Autoimmunity.* 50: 481-90, 2017.
- SHINJO, SK. Miopatias autoimunes sistêmicas. *Rev Paul Reumatol.* 16: 6-11, 2017.
- SHREENIWAS R, KOGA S, KARAKURUM M, PINSKY D, KAISER E, BRETT J, WOLITZKY BA, NORTON C, PLOCINSKI J, BENJAMIN W. Hypoxia-mediated induction of endothelial cell interleukin-1 alpha. An autocrine mechanism promoting expression of leukocyte adhesion molecules on the vessel surface. *J Clin Investigation.* 90: 2333-9, 1992.
- SICILIANO G, SIMONCINI C, GIANNOTTI S, ZAMPA V, ANGELINI C, RICCI G. Muscle exercise in limb girdle muscular dystrophies: pitfall and advantages. *Acta Myol.* 34: 3-8, 2015.
- SOULAS P, WOODS A, JAULHAC B, KNAPP AM, PASQUALI JL, MARTIN T, KORGANOW AS. Autoantigen, innate immunity, and T cells cooperate to break B cell tolerance during bacterial infection. *J Clin Invest.* 115: 2257-67, 2005.
- SUZUKI S, NISHIKAWA A, KUWANA M, NISHIMURA H, WATANABE Y, NAKAHARA J, HAYASHI YK, SUZUKI N, NISHINO I. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 10: 61, 2015.
- TARGOFF IN, JOHNSON AE, MILLER FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum.* 33: 1361-70, 1990.
- VALIYIL R, CASCIOLA-ROSEN L, HONG G, MAMMEN A, CHRISTOPHER-STINE L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 62: 1328-34, 2010.
- VAN BALKOM RH, VAN DER HEIJDEN HF, VAN HERWAARDEN CL, DEKHUIJZEN PN. Corticosteroid-induced myopathy of the respiratory muscles. *Neth J Med.* 45: 114-22, 1994.

- VAN SWIETEN, KOUDSTAAL PJ, VISSER MC, SCHOUTEN HJA, GIJN JV. Inter-observer agreement for-the assessment of Handicap in stroke patients. *Stroke*. 19: 604-7, 1988.
- VIGNOS PJ JR, WATKINS MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA*. 197: 843-8, 1966.
- VOET NB, VAN DER KOOI EL, RIPHAGEN II, LINDEMAN E, VAN ENGELEN BG, GEURTS ACH. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 1: CD003907, 2010.
- VOET NB, VAN DER KOOI EL, RIPHAGEN II, LINDEMAN E, VAN ENGELEN BG, GEURTS AC. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 7: CD003907, 2013.
- WIESINGER GF, QUITTAN M, ARINGER M, SEEBER A, VOLC-PLATZER B, SMOLEN J, GRANINGER W. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol*. 37:196-200, 1998.
- WIESINGER GF, QUITTAN M, GRANINGER M, SEEBER A, EBENBICHLER G, STURM B, KERSCHAN K, SMOLEN J, GRANINGER W. Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol*. 137: 1338-42, 1998.
- 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*. 81: 1-5, 2000.
- ZHANG H, HE F, SHI M, WANG W, TIAN X, KANG J, HAN W, WU R, ZHOU L, HU M, LI X, MI F, ZHAO G, JIA H. Toll-like receptor 4-myeloid differentiation primary response gene 88 pathway is involved in the inflammatory development of polymyositis by mediating interferon- $\gamma$  and interleukin17A in humans and experimental autoimmune myositis mouse model. *Front Neurol*. 8: 132, 2017.
- ZHENG Y, LIU L, WANG L, XIAO J, WANG Z, LV H, ZHANG W, YUAN Y. Magnetic resonance imaging changes of thigh muscles in myopathy with antibodies to signal recognition particle. *Rheumatology (Oxford)*. 54: 1017-24, 2015.

**Anexos**

## ANEXO A

### Aprovação dos projetos pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas (HCFMUSP) – São Paulo



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Efeitos do treinamento físico no conteúdo lipídico, angiogênese e resistência à ação da insulina no músculo esquelético de pacientes com miopatias inflamatórias idiopáticas

**Pesquisador:** Samuel Katsuyuki Shinjo

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 61474416.5.0000.0068

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

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

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.394.185

##### Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa bem elaborado e contextualizado adequadamente. Justificativa direciona ao objetivo da pesquisa.

##### Objetivo da Pesquisa:

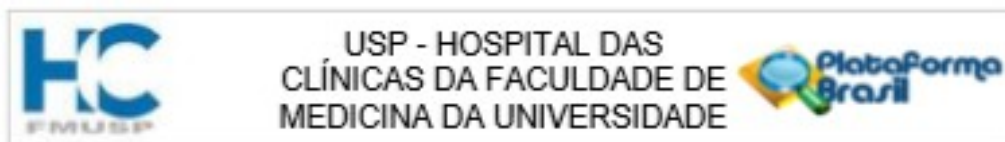
Avaliar os efeitos do treinamento físico na resistência periférica à ação da insulina do músculo esquelético de pacientes com MII (DM/PM/MNIM); no conteúdo lipídico do músculo esquelético de pacientes com MII; na angiogênese do músculo esquelético de pacientes com MII.

Secundários: Na capacidade cardiorespiratória, força muscular, funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes com DM/PM; nas citocinas séricas envolvidas no processo inflamatório, adipogênese e angiogênicas/antiangiogênicas de pacientes com MII; nos componentes clínicos da síndrome metabólica de pacientes com MII; função endotelial da artéria braquial; composição corporal, incluindo massa magra, massa gorda e porcentagem de gordura corporal; microarquitetura e resistência óssea; e área de seção transversal dos músculos das coxas.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos da pesquisa estão relacionados ao desconforto da coleta de sangue, do teste do índice

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



Continuação do Parecer: 2.394.165

glicêmico, exercício físico e da biópsia muscular que estão devidamente descritos no TCLE. Benefícios: Espera-se que os pacientes apresentem melhora da qualidade de vida, com melhor condicionamento físico, do sono e da disposição.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo relevante pois vai direcionar o tratamento de pacientes com miopatias inflamatórias idiopáticas com maiores esclarecimentos quanto à prática de exercícios físicos e seus benefícios.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE adequado

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O pesquisador principal solicita inclusão de mais 3 pesquisadores e outras modificações no título e no texto do projeto, que não irão modificar a estrutura original do projeto. Tomo ciência e o projeto está sem pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_101542_8_E2.pdf	18/10/2017 11:32:53		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Controlo.pdf	18/10/2017 11:29:19	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Paciente.pdf	18/10/2017 11:28:55	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	17/10/2017 20:20:40	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura.pdf	17/10/2017 20:20:24	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	24/10/2016 20:55:14	Samuel Katsuyuki Shinjo	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7565 E-mail: cappelq.edm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.394.165

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SÃO PAULO, 23 de Novembro de 2017

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSÉ MANSUR**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira César      **Cep:** 05.403-010  
**UF:** SP      **Município:** SÃO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585      **Fax:** (11)2661-7566      **E-mail:** cagpesq.adm@hc.fm.usp.br



Hospital das Clínicas da FMUSP  
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq

1

**FORMULÁRIO PARA SUBMISSÃO DE EMENDAS E BROCHURAS**

**Título do Protocolo de Pesquisa:** Efeitos do treinamento físico no conteúdo lipídico, angiogênese e resistência à ação da insulina no músculo esquelético de pacientes com miopatias inflamatórias idiopáticas: ensaio clínico controlado e randomizado

**Número CAPPesq:** CAAE 61474416.5.0000.0068

**Nome do Pesquisador Responsável:** Samuel Katsuyuki Shinjo

**Local/Departamento/Serviço:** Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo

1) **Listar documentos, informando data e versão que estão sendo entregues à CAPPesq:**  
- Projeto na íntegra [2ª versão, 14/10/2017]. As alterações foram destacadas em amarelo.

2) **Informar quais as modificações propostas em relação ao projeto aprovado pela CAPPesq**

Item do projeto aprovado pela CAPPesq	Alteração
1) Pesquisadores executantes	1) Inclusão de 3 novos pesquisadores executantes: - Alexandre Santos - Jeap Marcos de Souza (DOUTORADO) - Letícia Alves Perin
2) Título do Projeto	2) Excluir o termo: "ensaio clínico controlado e randomizado"
3) Introdução, Objetivos, Casuísticas e Métodos	3) Inclusão de informações adicionais referentes a miopatia necrosante imunomediada (MNIM)

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.  
Fone: 2061-7585-2661-1548-2661-1549 - e-mail: [cappesq.afm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.afm@hc.fm.usp.br)



**Hospital das Clínicas da FMUSP**  
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq

2

**3) Proceda a uma análise crítica dessas alterações, avaliando em que medida elas implicam aumento de risco para os voluntários da pesquisa.**

- As modificações propostas não implicarão na mudança de risco para os voluntários da pesquisa. Não afetará também o andamento atual do projeto.

- Justificativas das alterações:

- 1) Novos pesquisadores executantes: vem participando ativamente do projeto, integrando-se ao grupo inicial previamente aprovada pela CAPPesq. Caso aprove a inclusão destes novos membros, então por gentileza constar no parecer final do projeto o nome dos mesmos, incluindo o do Dr. Jean Marcos de Souza como Doutorando (solicitação da secretaria de pós-graduação da FMUSP).
- 2) Título do projeto: devido a pouca casuística (critérios de inclusão e exclusão, pacientes sem condição física/financeira de comparecer com frequência e regularmente ao nosso centro, pacientes que moram longe, etc), houve a impossibilidade de randomizar os pacientes. Portanto, oferecemos as atividades físicas a todos os participantes, salvo algumas exceções que preferiram participar como grupo controle (sem exercícios físicos).
- 3) Os pacientes com o diagnóstico de polimiosite (PM) estão sendo reavaliados sistematicamente e refinadamente nos últimos meses em nosso Ambulatório de Miopatias (Serviço de Reumatologia, HCFMUSP). Baseando-se nas classificações atuais de miopatias inflamatórias idiopáticas, parte destes pacientes está sendo renomeada como miopatias necrosantes imunomediadas (MNIM), ao invés de PM.

**4) Conclusão: (informar se a pesquisa deve continuar no Complexo HCFMUSP com essas modificações)**

Sim.

Data: 16/10/2017

CRM 104403

*Dr. Samuel Shinjo*  
Clínica Médica / Reumatologia  
HCFMUSP 104-403

Assinatura do(a) Pesquisador(a) Responsável e número de registro no Conselho de sua categoria profissional (CRM, COREN ou número de RG)

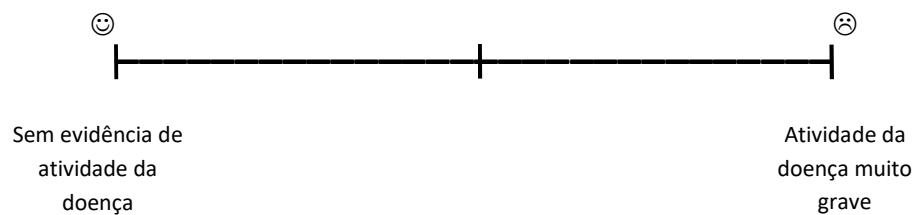


## ANEXO B

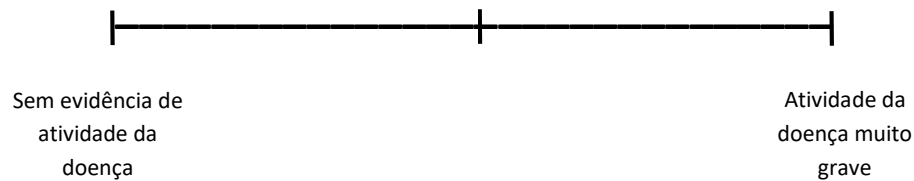
### Questionários da atividade de doença

#### *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS)*

##### **A) Escala visual analógica (EVA) do paciente**



##### **B) Escala visual analógica (EVA) do médico**



##### **C) MMT (Manual Muscle testing)**

- Lado direito, pontuação de 0 (ausência de força muscular) à 10 (força muscular normal)
- Valor total de 0 à 80

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

**D) HAQ (Health Assessment Questionnaire)**

- Pontuação 0,00 à 3,00

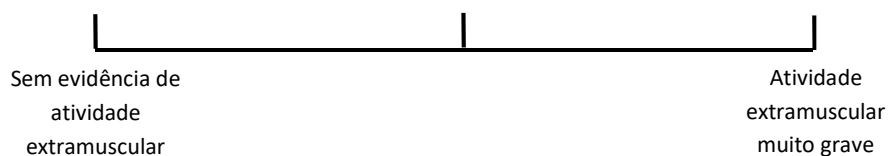
**Capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA**

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

E) Enzimas musculares

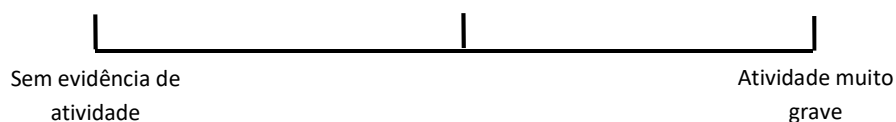
Creatinofosfoquinase

F) Atividade extramuscular



***Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales (MYOACT)***

São pontuados pelo médico em uma escala visual analógica (0-10) a atividade de doença manifesta nos seguintes domínios: constitucional; cutâneo; esquelético; gastrointestinal; pulmonar; cardíaco; muscular; extramuscular; outros domínios e atividade global de doença. O resultado de todas as escalas é somado e dividido por 10.



## ANEXO C

### Descritivo dos exercícios resistidos da fase de intervenção

Conforme descrito no protocolo de intervenção deste estudo, o treinamento físico consistiu em sessões de treino duas vezes por semana, totalmente assistidas por profissionais credenciados de educação física. Todas as sessões começaram com treinamento de força. O treinamento de força foi composto por 6 exercícios usando máquinas ou dispositivos auxiliares.

*Leg press* horizontal: Os pacientes se sentam em uma máquina em posição horizontal e colocam suas pernas na plataforma diretamente a sua frente em uma posição neutra (largura do ombro) e empurram a plataforma até que suas pernas estejam completamente estendidas a sua frente.

Supino horizontal: Os pacientes que realizam o exercício estão deitados em decúbito dorsal com uma barra carregada repousando em um suporte logo acima do seu peito. Com ambas as mãos, eles empurram o peso para cima até que seus braços se estendam, não permitindo que os cotovelos travem em extensão. O movimento é finalizado com o retorno do peso ao nível do peito.

*Pulley* sentado com puxada no peito: Os pacientes agarram uma barra usando uma pegada larga e se sentam, mantendo a parte superior do corpo na posição vertical, ligeiramente inclinada para trás. Em seguida, eles puxam a barra na frente do rosto até a altura do peito e fazem uma pausa. Lentamente eles retornam a barra de volta à posição inicial, endireitando os braços.

Remada sentada fechada: Os pacientes sentam-se na máquina e colocam os pés na plataforma dianteira ou na barra transversal, certificando-se de que os joelhos estão levemente flexionados. Os pacientes se inclinam enquanto mantêm o alinhamento natural de suas costas e agarram as alças da barra em V. Em seguida, mantendo o tronco parado, eles puxam as alças ao tronco enquanto mantêm-lhe os braços próximos até que toquem os abdominais. Eles devem expirar enquanto realizam esse movimento. Nesse ponto, eles devem apertar os músculos das costas com força. Após manter essa contração por um segundo, eles lentamente retornam à posição original enquanto inspiram.

Cadeira extensora: Os pacientes sentam-se em uma máquina com as pernas sob um coxim (que toca a face tibial anteriormente) e as mãos segurando as barras laterais. Usando o quadríceps femoral, eles devem estender suas pernas ao máximo enquanto exalam. O corpo permanece parado no assento durante o movimento. Em seguida, os pacientes lentamente baixam o peso de volta à posição original à medida que inspiram, garantindo que não ultrapassem o limite de 90 graus.

Cadeira flexora: Ajusta-se a alavanca da máquina para a altura dos pacientes, que sentam com as costas apoiadas no apoio traseiro. Em seguida, eles colocam a parte posterior da perna em cima da alavanca acolchoada (apenas alguns centímetros abaixo das panturrilhas) e prendem um outro coxim contra as coxas, anteriormente e logo acima dos joelhos. Em seguida, eles seguram as alças laterais da máquina enquanto apontam os dedos para a frente; esta é a posição inicial. Ao expirar, eles devem trazer a alavanca da máquina o máximo possível para a parte posterior das coxas, flexionando os joelhos. Eles devem manter seu torso estacionário em todos os momentos. Eles devem manter a posição contraída por um segundo e depois retornar lentamente à posição inicial enquanto inspiram.

Os pacientes também executaram a elevação de pernas, para fortalecimento do *core*. Para isso, os pacientes deitam-se de costas num banco com as pernas esticadas diante deles. Em seguida, colocam as mãos sob os glúteos, com as palmas das mãos para baixo ou lateralmente, segurando-se no banco. À medida que mantêm as pernas estendidas, devem, com os joelhos levemente flexionados, levantar as pernas até formarem um ângulo de 90 graus com o chão, sem permitir extensão lombar.

Para todos os exercícios, foram realizadas 3 séries de 8-12RM, com descanso de 60 segundos entre as séries.

## ANEXO D

## Publicações

Rheumatology International  
https://doi.org/10.1007/s00296-019-04254-3

Rheumatology  
INTERNATIONAL

OBSERVATIONAL RESEARCH



## Intravenous human immunoglobulin and/or methylprednisolone pulse therapies as a possible treat-to-target strategy in immune-mediated necrotizing myopathies

Jean Marcos de Souza<sup>1</sup> · Leonardo Santos Hoff<sup>1</sup> · Samuel Katsuyuki Shinjo<sup>1</sup>

Received: 5 December 2018 / Accepted: 11 February 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

### Abstract

To evaluate the relevance of immunoglobulin (IVIg) and/or methylprednisolone pulse therapies in immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM). Secondly, to analyze the muscle damage measured by late magnetic resonance images (MRI). This retrospective study included 13 patients with defined IMNM (nine patients positive for the anti-signal recognition particle and four patients positive for hydroxyl-methyl-glutaryl coenzyme A reductase) who were followed from 2012 to 2018. International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) scoring assessed the response to a standardized treat-to-target protocol with disease activity core-set measures and late magnetic resonance imaging (MRI). The patients had a mean age of 53.5 years and were predominantly female and of white ethnicity. Median symptom and mean follow-up durations were 4 and 39 months, respectively. All patients received IVIg and/or methylprednisolone pulse therapies. All IMACS core-set measurements improved significantly after initial treatment. Nine patients achieved complete clinical response and among them 2 had complete remission. Eleven patients had discontinued glucocorticoid use by the end of the study. Only 2 patients had moderate muscle atrophy or fat replacement observed by MRI, with the remainder presenting normal or mild findings. Our patients with IMNM treated with an aggressive immunosuppressant therapy had a marked improvement in all IMACS core-set domains. Moreover, the MRI findings suggest that an early treat-to-target approach could reduce the odds of long-term muscle disability. Methylprednisolone and/or IVIg pulse therapies aiming at a target of complete clinical response are potential treatment strategies for IMNM that should be studied in future prospective studies.

**Keywords** Glucocorticoids · Intravenous human immunoglobulin · Magnetic resonance · Methylprednisolone · Necrotizing myopathies

## Feasibility, safety and efficacy of exercise training in immune-mediated necrotising myopathies: a quasi-experimental prospective study

J.M. de Souza<sup>1</sup>, D.S. de Oliveira<sup>1</sup>, L.A. Perin<sup>1</sup>, R.G. Misse<sup>1</sup>, A.M. dos Santos<sup>1</sup>,  
B. Gualano<sup>1,2</sup>, A.L. de Sá Pinto<sup>1</sup>, H. Roschel<sup>1,2</sup>, F.R. Lima<sup>1</sup>, S.K. Shinjo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Division of Rheumatology, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brazil;* <sup>2</sup>*Applied Physiology and Nutrition Research Group, Universidade de São Paulo, Brazil.*

---

### Abstract

#### Objective

*To evaluate the feasibility, safety and efficacy of exercise training in patients with immune-mediated necrotising myopathies (IMNM).*

---

#### Methods

*Eight consecutive sedentary patients with IMNM (5 anti-signal recognition particle and 3 anti-hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase) were engaged in this study. Disease status was based on International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) core set measures. Physical performance was evaluated by cardiopulmonary exercise test, repetition maximum (RM) protocol, handgrip dynamometry, sit-to-stand (STS) and timed up-and-go (TUG) tests. All these parameters were measured at baseline and after a 12-week, twice-a-week, supervised exercise training comprising aerobic and strength exercises.*

---

#### Results

*Patients (aged 61 years on average) were very disabled at the beginning of the disease (mean duration of 17.7 months), but after being aggressively treated with a treat-to-target approach, they presented only mild symptoms that were well-controlled with oral immunosuppression and low disease status scores by the time of the exercise intervention. No disease relapsing, worsening of the IMACS set scores or adverse events were observed throughout the training period. Patients also increased aerobic capacity (e.g. time to achieve anaerobic threshold and time to achieve exhaustion), muscle strength (e.g. 1RM bench press) and function (e.g. STS test).*

---

#### Conclusion

*Supervised exercise training did not impair disease status and seemed to be feasible, safe and effective in patients with IMNM. Moreover, exercise training increased aerobic capacity, muscle strength and function, suggesting that this could be a novel potential adjuvant therapy in IMNM.*

---

#### Key words

exercise training, aerobic capacity, muscle strength, myositis, necrotising myopathies



Autoimmunity Reviews  
Volume 18, Issue 3, March 2019, Pages 315-316



## Beyond medicine: Physical exercise should be always considered in patients with systemic autoimmune myopathies

Diego Sales de Oliveira, Jean Marcos de Souza, Samuel Katsuyuki Shinjo  

 **Show more**

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.11.003>

[Get rights and content](#)