

RAFAEL GIOVANI MISSÉ

**Efeitos do treinamento físico na função endotelial e
nas propriedades estruturais de grandes artérias de
pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas**

São Paulo

2019

RAFAEL GIOVANI MISSÉ

**Efeitos do treinamento físico na função endotelial e
nas propriedades estruturais de grandes artérias de
pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Músculoesquelético

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

Missé, Rafael Giovani
Efeitos do treinamento físico na função endotelial
e nas propriedades estruturais de grandes artérias
de pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas /
Rafael Giovani Missé. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientador: Samuel Katsuyuki Shinjo.

Descritores: 1.Dermatomiosite 2.Função endotelial
3.Miosite 4.Polimiosite 5.Rigidez arterial
6.Síndrome antissintetase 7.Treinamento físico

USP/FM/DBD-304/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: Missé, Rafael Giovani

Título: Efeitos do treinamento físico na função endotelial e nas propriedades estruturais de grandes artérias de pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____ Assinatura:_____

*"Uma criança, um professor, um livro e
uma caneta podem mudar o mundo"*

Malala Yousafzay

DEDICATÓRIA

À minha mãe Eliza Rodrigues de Almeida Missé e ao meu pai João Ramos Missé por serem os maiores exemplos de educação, dignidade e bondade. Ao meu irmão Danilo Flávio Missé, o qual sempre dispôs do seu tempo para ajudar no que fosse necessário. A somatória dos esforços empenhados por vocês me possibilitou ir além do que jamais sonhei.

À minha companheira nos últimos anos Francine Santana da Conceição pelas inúmeras vezes em que pude compartilhar entusiasmo, frustrações e alegrias. Bem como, pude resignificar contigo o conceito de empatia e o valor imerso das pequenas conquistas. Sua participação durante este processo foi fundamental para meu crescimento humano e profissional.

Aos meus amigos de Jundiaí, Steve Mian, Lucas Diogo, Bruno Araújo, Thais Caroline, Thais Apolinário, Júlia Fonseca, Henrique Buosi, Eric Joelton, Rafael Dantas, Ettore Tozzi, Rafael Couto, Guilherme Vigo, pelo apoio, momentos de descontração e por agregarem tanto a minha formação humana.

Aos meus professores da FEF/Unianchieta - Jundiaí, Prof^a. Dr^a. Greice Kelly de Oliveira, Prof^a. Dr^a. Tânia Leandra Bandeira e ao Prof. Dr. Taiguara Bertelli por serem os principais exemplos de dedicação à docência.

Por fim, dedico a todos os funcionários da FMUSP e do HCFMUSP, por compartilhar suas experiências ricas e abundantes de vida, as quais foram fundamentais durante este processo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo pela notável dedicação à pesquisa e assistência aos pacientes e aos alunos, promovendo sempre a evolução humana e profissional de todos inseridos em seu meio.

Ao Prof. Dr. Bruno Gualano, Prof. Dr. Hamilton Roschel e Prof. Dr. Edgard Torres dos Reis Neto pelas contribuições neste trabalho as quais propiciaram o engrandecimento deste estudo. As Prof^a. Dr.^a Rosa Maria Pereira e Prof^a Dra Eloisa Bonfa pelas contribuições no presente estudo.

À Dr^a. Ana Lúcia de Sá Pinto e a Dr^a. Fernanda Rodrigues Lima pela colaboração e discussões científicas do presente estudo.

A Dr^a Valéria Aparecido Costa-Hong pelo auxílio durante as coletas e análises dos dados advindos deste estudo, sempre com muita atenção buscando oferecer a melhor ajuda o possível. Ao Prof. Dr. Luis Aparecido Bortolloto por todo o auxílio e a disponibilidade no decorrer do presente estudo.

Aos meus amigos e parceiros do Laboratório de Miopatias Inflamatórias da FMUSP, Marilda Guimarães Silva, Isabela Bruna Pires Borges, Alexandre Moura dos Santos, Pablo Arturo Olivo Pallo, Leonardo Santos Hoff, Luiz Felipe Adsuara de Sousa, Renata Casseb de Souza Carboni, Gustavo Luiz Behrens Pinto, Diego Sales de Oliveira, Jean Marcos de Souza, Maria Aurora Gomes da Silva, Maria de Fátima Almeida, Virginia Lúcia Nazário Bonoldi, pelas inúmeras conversas, momentos de descontração e desabafos, isso foi de fundamental importância ao meu crescimento humano e profissional.

Aos meus amigos e colegas do LACRE/HCFMUSP, Wagner, Saulo, Reinaldo, Saulo, Carlos, Camila, Alisson, Kamila, Tiago, Tatiane, Diego, Vinicius, Ana Paula, Janice, pelas inúmeras conversas, conselhos, auxílios, a junção de toda experiência propiciou a evoluir muito.

Ao pessoal da Secretaria da Reumatologia da FMUSP e da Pós-graduação do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP, Mayra, Cláudia, Marta, Adriano, Tânica e Rosana por estarem sempre nos auxiliando na melhor forma o possível.

Ao pessoal do Ambulatório do Serviço de Reumatologia, Cristina, Dr. Fernando Henrique Carlos de Souza, Dr^a Renata Miossi e Residentes pelo auxílio na triagem e recrutamento dos pacientes.

Aos pacientes e voluntárias do presente estudo, pela disponibilidade, atenção, carinho, conversas, carrego vocês com todo carinho em meu coração, este estudo é para vocês.

Ao Programa de Apoio a Pós-Graduação (PROAP) pelos auxílios para participação em Congressos.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de mestrado através do processo (2016/23573-0) possibilitando todo suporte financeiro necessário para a realização deste estudo.

RESUMO

Misse RG. *Efeitos do treinamento físico na função endotelial e nas propriedades funcionais de grandes artérias de pacientes com miopatias autoimunes sistêmicas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução. Dermatomiosite (DM), polimiosite (PM) e síndrome antissintetase (SAS) abrangem um grupo de doenças raras denominadas de miopatias autoimunes sistêmicas (MAS). Evidências recentes têm mostrado a presença de disfunção endotelial e aumento da rigidez arterial em diversas doenças autoimunes sistêmicas. Entretanto, há apenas um estudo que avaliou esses parâmetros em pacientes com MAS. Além disso, não há estudos avaliando o comportamento desses parâmetros vasculares nesses pacientes submetidos a um programa de treinamento físico. **Objetivos.** Avaliar a função endotelial e as propriedades estruturais de grandes artérias de pacientes com MAS. Secundariamente, avaliar o impacto do treinamento físico combinado sobre esses parâmetros vasculares. **Métodos.** O estudo constituiu de duas fases (transversal e longitudinal), no qual foram incluídos 23 pacientes consecutivos do sexo feminino com MAS (14 com DM, 7 com SAS e 2 com PM), no período de 2017 a 2018. Na análise transversal, as pacientes foram pareadas por idade e etnia com 12 indivíduos saudáveis (grupo controle) do sexo feminino. No estudo longitudinal, as pacientes foram submetidas a um programa de treinamento físico combinado entre força e aeróbio (2 vezes por semana em um período de 12 semanas). Os parâmetros do *status* da doença foram embasados nos escores do *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* (IMACS). A avaliação da função endotelial foi realizada através da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) dependente do endotélio vascular, enquanto que as propriedades estruturais foram avaliadas por meio da velocidade de onda de pulso (VOP) e de mecanotransdutores no trajeto carótideo-femoral. **Resultados.** Na análise transversal, foram avaliadas 21 das

23 pacientes (14 com DM e 7 com SAS) e comparadas ao grupo controle. A média de idade das pacientes com DM e SAS, e grupo controle foram, respectivamente, $45,4 \pm 8,6$, $44,0 \pm 6,1$ e $43,9 \pm 7,2$ anos ($P > 0,999$), com etnia predominantemente branca. Os valores de VMF ($P = 0,372$) e VOP ($P = 0,253$) foram comparáveis entre todas as pacientes e o grupo controle. Em uma análise adicional, foram observados valores semelhantes de VMF entre as pacientes com DM *vs.* SAS [8,3% (4,5%-10,9%) *vs.* 6,0% (-1,8%-8,2%); $P = 0,585$]. Da mesma forma, os valores médios de VOP foram similares entre DM *vs.* SAS ($7,4 \pm 0,8$ m/s *vs.* $7,4 \pm 0,9$ m/s; $P = 1,000$). Na análise longitudinal, 5 pacientes (3 com DM e 2 com PM) foram avaliadas. Após a intervenção, houve a redução percentual da VMF em 4 pacientes (-44,0%, -50,4%, -80,0%, -44,4%), e aumento da VOP (+15,0%, +3,3%, +1,1%, +15,4%). **Conclusões.** Pacientes com MAS apresentaram função endotelial e propriedades funcionais vasculares semelhantes ao grupo de indivíduos saudáveis. Após serem submetidas a um programa de treinamento físico combinado, observou-se uma redução porcentual da VMF e aumento da VOP. Estudos adicionais são necessários para corroborar com os dados do presente estudo.

Descritores

Dermatomiosite; Função endotelial; Miosite; Polimiosite; Rigidez arterial; Síndrome antissintetase; Treinamento físico.

ABSTRACT

Misse RG. *Effects of exercise training on endothelial function and functional properties of large arteries in patients with systemic autoimmune myopathies* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Background. Dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) and antisynthetase syndrome (ASS) are a group of rare diseases defined as systemic autoimmune myopathies (SAMs). Recent data have shown the presence of endothelial dysfunction and increased arterial stiffness in several systemic autoimmune diseases. However, there is only one study that evaluated these parameters in patients with SAMs. In addition, there are no studies evaluating the behavior of these vascular parameters in these patients undergoing an exercise training program. **Purpose.** To evaluate the endothelial function and structural properties of large arteries of patients with SAMs. Secondarily, to evaluate the impact of combined physical training on these vascular parameters. **Methods.** The study consisted of two phases (transversal and longitudinal), in which 23 consecutive female patients with SAMs were included (14 patients with DM, 7 patients with ASS and 2 patients with PM), from 2017 to 2018. In the transversal analysis, the patients were matched by age and ethnicity with 12 healthy female individuals (control group). In the longitudinal study, patients underwent a combined physical and aerobic training program (twice a week for a period of 12-weeks). The disease status parameters were based on the International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS) scores. Endothelial function assessment was performed through vascular endothelium-dependent flow-mediated vasodilation (FMD), while structural properties were measured by pulse wave velocity (PWV) and by mechano-transducers in the carotid-femoral pathway. **Results.** In the transversal analysis, 21 out of 23 patients (14 patients with DM and 7 patients with ASS) were evaluated and compared with the control group. The mean age of patients with DM and ASS

and the control group were, respectively, 45.4 ± 8.6 , 44.0 ± 6.1 and 43.9 ± 7.2 years ($P>0.999$), with predominance of the white ethnicity. FMD ($P=0.372$) and PWV ($P=0.253$) values were comparable among all patients and the control group. In an additional analysis, similar FMD values were observed between patients' group with DM *vs.* ASS [8.3% (4.5%-10.9%) *vs.* 6.0% (-1.8%-8.2%); $P=0.585$]. Likewise, the mean PWV values were similar between groups with DM *vs.* ASS (7.4 ± 0.8 m/s *vs.* 7.4 ± 0.9 m/s, $P=1,000$). Five patients (three patients with DM and two patients with PM) were evaluated in the longitudinal analysis. After the intervention, FMD percentage reduction was observed (-44.0%, -50.4%, -80.0%, -44.4%), and increasing of the PWV (+15.0%, +3.3%, +1.1%, +15.4%) in four patients. **Conclusions.** Patients with SAMs presented endothelial function and vascular functional properties similar to healthy individuals. With a combined physical training program, the percentage of the FMD reduced, whereas the percentage of the PWV increased. Additional studies are needed to corroborate the data from the present study.

Descriptors

Dermatomyositis; Endothelial function; Myositis; Polymyositis; Arterial stiffness; Antisynthetase syndrome; Physical training.

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 - Dados gerais das pacientes e indivíduos saudáveis	33
TABELA 2 - Características clínicolaboratoriais das pacientes	35
TABELA 3 - Características gerais das pacientes submetidas ao treinamento físico	38

LISTA DE FIGURAS

Página

FIGURA 1 - Fluxo de seleção dos pacientes e do grupo controle.....	25
FIGURA 2 - Desenho experimental do estudo.....	30
FIGURA 3 - Comparação da vasodilatação mediada pelo fluxo entre as pacientes e o grupo controle	36
FIGURA 4 - Comparação das propriedades estruturais de artérias entre as pacientes e o grupo controle.....	36

LISTA DE SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CPK	Creatinofosfoquinase
DHL	Desidrogenase lática
DM	Dermatomiosite
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala Visual Analógica
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HIF	<i>Hypoxia-inducible factor</i>
IL	Interleucina
IMACS	<i>International Myositis Assessment & Clinical Studies Group</i>
IMC	Índice de massa corporal
LAV	Limiar anaeróbio ventilatório
MAS	Miopatias autoimunes sistêmicas
MMT	<i>Manual Muscle Testing</i>
MYOACT	<i>Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale</i>
PCR	Ponto de compensação respiratório
PM	Polimiosite
RM	Repetição máxima
TE	Tamanho de efeito
TNF α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TST	<i>Time Stand Test</i>
TUG	<i>Timed Up-and-Go</i>
VMF	Vasodilatação mediada pelo fluxo
VO2 máx	Consumo máximo de oxigênio
VOP	Velocidade de onda de pulso

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. OBJETIVO	21
2.1 Primário	22
2.2 Secundário.....	22
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	23
3.1 Desenho do estudo.....	24
3.2 Pacientes	24
3.3 Critérios de exclusão.....	24
3.4 Dados.....	26
3.5 Treinamento físico	28
3.6 Análise estatística	30
4. RESULTADOS	31
4.1 Análise transversal.....	32
4.2 Reprodutibilidade da função endotelial.....	37
4.3 Treinamento físico	38
5. DISCUSSÃO	41
6. CONCLUSÕES	45

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	47
8. REFERÊNCIAS	49
9. ANEXOS	55
9.1 Questionários	56
9.2 Comitê de ética	58
9.3 Manuscrito submetido	60
9.4 Manuscritos publicados	61

1. INTRODUÇÃO

Dermatomiosite (DM), polimiosite (PM) e síndrome antissintetase (SAS) integram um grupo heterogêneo de doenças raras conjuntamente denominadas de miopatias autoimunes sistêmicas (MAS), que se caracterizam através da fraqueza muscular progressiva, simétrica e de predomínio proximal dos membros, levando a maior incapacidade funcional e morbimortalidade (Dalakas, 2015a; b). No caso de SAS, há também presença de febre, fenômeno de Raynaud, “mãos de mecânico”, acometimento pulmonar e articular (Connors *et al.*, 2010). No caso da DM, há presença de lesões cutâneas, incluindo as clássicas denominadas de heliotropo e pápulas/sinal de Gottron (Dalakas, 2015a; b).

A exemplo de outras doenças autoimunes sistêmicas, estudos recentes têm mostrados uma alta prevalência de síndrome metabólica, assim como de doenças cardiovasculares e de seus fatores de riscos em pacientes com MAS (De Moraes *et al.*, 2013; De Souza e Shinjo, 2014; Silva *et al.*, 2016; Araujo *et al.*, 2018). A junção desses deletérios fatores associados ao uso crônico de glicocorticoides e ao aumento do comportamento sedentário afetam negativamente a função vascular, resultando em disfunção endotelial e aumento da rigidez arterial, por sua vez, contribuindo efetivamente ao aumento da mortalidade cardiovascular como desfecho final (Widlansky *et al.*, 2003; Williams *et al.*, 2005).

No que se refere às doenças autoimunes sistêmicas, vários são os estudos que mostraram a presença de rigidez arterial e disfunção endotelial nesses pacientes, bem como, observou-se em alguns estudos uma forte correlação com os parâmetros clínicos envolvidos nessas doenças, sugerindo que a doença

compõe um fator independente para doenças cardiovasculares (Soltész *et al.*, 2009; De Groot *et al.*, 2015). Achados mostrados em doenças como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, arterite de Takayasu, artrite psoriásica, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolipide, entre outras (Salmon e Roman, 2001; Gerli *et al.*, 2004; Soltész *et al.*, 2009; De Groot *et al.*, 2015; Caraba *et al.*, 2017).

Em relação as MAS, único estudo com delineamento transversal mostrou uma tendência de redução da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) dependente do endotélio vascular, e um tendênciade aumento dos valores da velocidade de onda de pulso (VOP), comparando-se com 27 pacientes DM/PM com 38 indivíduos saudáveis (Vincze *et al.*, 2014). Além disso, em sub-análise os autores mostraram que ao se comparar apenas os pacientes com DM, há uma tendência sobre os valores de VMF dependente do endotélio, quando comparado ao mesmo grupo controle (Vincze *et al.*, 2014). Entretanto, como limitações deste estudo, as características estruturais e funcionais dos vasos sanguíneos não foram correlacionadas com os parâmetros do *status* da doença, tratamento medicamentoso e fatores de risco para doenças cardiovasculares. Além disto, o estudo não forneceu informações sobre possível pareamento do sexo, da idade e a etnia dos pacientes e o grupo controle, os quais podem ter interferido nos valores de VMF e rigidez arterial.

Visto o cenário, o treinamento físico tem sido amplamente utilizado como uma ferramenta coadjuvante no manejo das comorbidades cardiovasculares e de seus fatores de riscos, para além da melhora sobre a qualidade de vida, força, e a função muscular (Alexanderson, 2005; 2009; De Salles Painelli *et al.*,

2009; Oliveira *et al.*, 2018), observa-se melhorias sobre a função endotelial e rigidez arterial de pacientes com doenças autoimunes sistêmicas (Dos Reis-Neto *et al.*, 2013; Metsios *et al.*, 2014; Shin *et al.*, 2015). Embora os resultados sejam motivadores, até o momento atual não há evidências sobre os potenciais efeitos de um programa de treinamento físico sobre as propriedades estruturais e funcionais de grandes vasos arteriais de pacientes com MAS.

2. OBJETIVOS

Primário:

- 1) Caracterizar transversalmente a função endotelial e as propriedades estruturais e funcionais de grandes artérias de pacientes com MAS.

Secundário:

- 2) Caracterizar a função endotelial e as propriedades estruturais e funcionais de grandes artérias de pacientes com MAS submetidos a um programa de treinamento físico combinado.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se um estudo de delineamento transversal e longitudinal, único centro, realizado entre o período de 2017 a 2018. Foram triados, inicialmente, 72 pacientes adultos consecutivos com MAS, os quais estavam em seguimento ambulatorial regular no Ambulatório de Miopatias Inflamatórias do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - SP.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CAAE: 61474416.5.0000.0068; número do parecer: 2.316.646) e registrado no ClinicalTrial (NCT03092167). Todos os pacientes foram informados em relação aos riscos e benefícios do estudo e assinaram o termo de consentimento e livre esclarecido.

O cálculo da amostra foi realizado através do Software G Power versão 3.1.2 considerando um α de 0,05 e β de 0,95, obtendo o número 42 pacientes.

3.2 PACIENTES

Os pacientes preenchiam os novos critérios classificatórios de *European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology* (EULAR / ACR) para MAS (Lundberg *et al.*, 2017). Pacientes com a SAS foram baseados nos estudos de Connors *et al.* (Connors *et al.*, 2010).

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

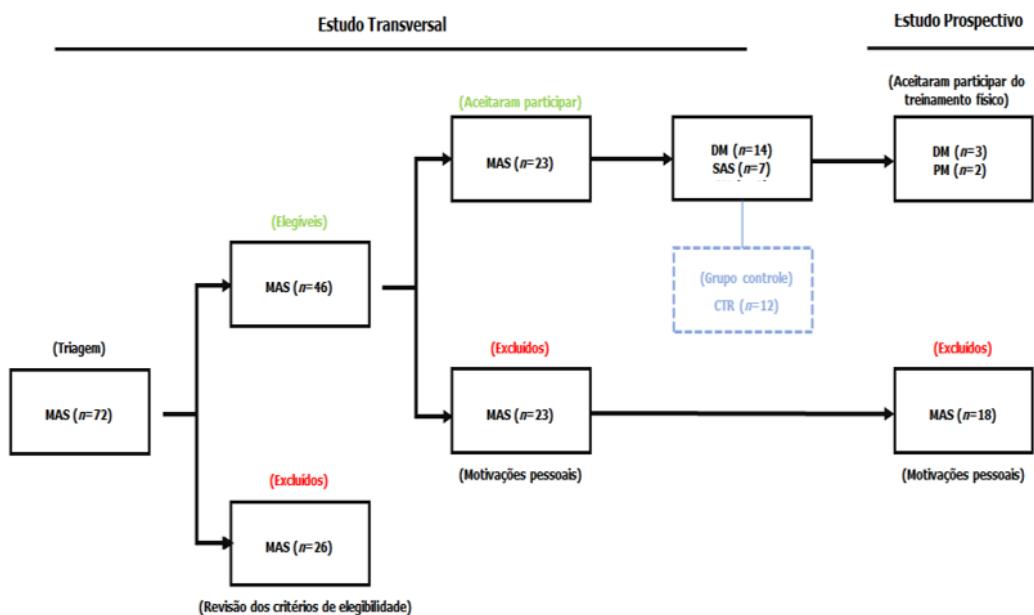
Pacientes com atividade da doença, com outras doenças autoimunes sistêmicas (síndrome de sobreposição), em uso de hipolipemiantes, diabetes

mellitus, gestantes, hipertensão arterial sistêmica não controlada, insuficiência cardíaca. Foram excluídos também pacientes não sedentários, e com uso de prednisona > 0,25 mg/kg/dia nos últimos três meses.

Desta forma, 26 dos 72 pacientes foram excluídos do estudo. Além disto, foram excluídos os pacientes que recusaram a participar por motivos pessoais (distância, emprego, etc) ($n = 23$), resultando em 23 pacientes com MAS, sendo 14 DM, 7 SAS e 2 PM (Figura 1).

Na análise transversal, os pacientes foram pareados por idade e sexo com 12 indivíduos saudáveis (funcionários do presente serviço hospitalar) - grupo controle (CTR).

Figura 1 - Fluxo de seleção dos pacientes e do grupo controle



CTR: controle; DM: dermatomiosite; MAS: miopatias autoimunes sistêmicas; PM: polimiosite; SAS: síndrome antissintetase.

3.4 DADOS

Foram coletadas dos participantes:

- a) Dados demográficos: idade atual, sexo e IMC
- b) Dados laboratoriais: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase lática (DHL) - analisados por método cinético automatizado
- c) Características das doenças: tempo de doença; *status* atual da doença - avaliado através dos escores de *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* (IMACS): *Manual Muscle Testing* (MMT)-8, *Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales* (MYOACT), avaliação global da doença pelo médico e pelo paciente através da escala visual analógica (VAS), *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), enzimas musculares (Ekdahl *et al.*, 1988; Rider *et al.*, 1997; Miller *et al.*, 2001; Bruce e Fries, 2003; Rider *et al.*, 2003)
- d) Tratamento medicamentoso: atual, incluindo glicocorticoide e imunossupressores
- e) Avaliação da função endotelial. O exame foi realizado no período da manhã, em jejum de 8 horas e no braço direito dos participantes. O ambiente do exame foi silencioso, com baixa luminosidade e temperatura mantida entre 20°C e 25°C. A VMF (dependente do endotélio) foi obtida em condições basais e após a indução da manobra de hiperemia reativa. Para análise da reproduzibilidade da medida foram recrutados quatro voluntários, os quais foram avaliados em diferentes períodos pela mesma avaliadora. O diâmetro da artéria foi através do equipamento de ultrassonografia (Sequoia

Echocardiography System®, version 6.0, Acuson, Siemens, CA, EUA)

e) Avaliação da rigidez aórtica. Foi realizada através da medida automática e não-invasiva da VOP pelo aparelho Complior® (Colson, Gargesles Gonesses, França). Dois captores mecanográficos (TY 306, Tóquio, Japão) foram posicionados simultaneamente nas artérias: carótida e femoral, situadas a uma distância previamente mensurada. Esses captores contêm membranas que são deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso, e esta deformação é transformada inicialmente em sinal elétrico e transmitida a um programa de cálculo informatizado.

A VOP foi analizada por meio do trajeto carótideo-femoral. Cada onda pulsátil aparece tempo real na tela do computador, e o aparelho determina através da tangente à fase ascendente inicial da onda de pulso, o início da onda nos dois locais e deduz, em função da distância entre os dois pontos, medida com fita métrica, a velocidade de onda de pulso, ou seja, $VOP = L/dL$ ao atraso temporal entre as ondas de pulso. Para obter o valor da VOP foram consideradas 10 curvas e calculada a média. As curvas foram adquiridas com os pacientes em decúbito dorsal horizontal e analisadas por um avaliado experiente e independente.

Todos esses dados foram repetidos nos pacientes que foram submetidos ao protocolo de treinamento físico.

3.5 TREINAMENTO FÍSICO

As pacientes que aceitaram participar de um programa de treinamento físico de 12 semanas e com frequência de duas vezes por semana - **Figura 2**. A sessão consistiu em 5 minutos de aquecimento em esteira, seguindo com treinamento de força composto por exercícios que contemplam grandes grupos musculares, sendo: supino reto; cadeira extensora de joelhos; puxada frontal, remada sentada, cadeira flexora e abdominal reto. Para monitorização e progressão da carga do treinamento foram consideradas as repetições máximas considerando como zona alvo um número de 8 a 12 repetições, quando voluntário ultrapassasse a zona alvo a carga foi incrementada.

O treinamento aeróbio foi realizado em um volume total durante as 4 semanas iniciais em 30 minutos. A partir da 4^a semana, houve um incremento para 40 minutos, o qual foi incrementado para 60 minutos após a 12^a semana. A carga do treinamento foi determinada baseando-se nos limiares anaeróbico ventilatório (LAV) e ponto de compensação respiratório (PCR), os quais foram obtidos através de um teste ergospirométrico, o controle da carga foi monitorado através de um frequencímetro Polar® e através da percepção subjetiva de esforço de 6 a 20 (Borg *et al.*, 1985).

Nos pacientes submetidos ao treinamento aeróbio foram avaliados também os seguintes exames:

- a) Avaliações da funcionalidade muscular e da mobilidade fucional foram mensuradas, respectivamente, por *Time Stand Test* e *Timed Up-and-Go*
- b) Avaliação cardiopulmonar. A avaliação da capacidade aeróbia foi realizada por um teste ergospirométrico em esteira rolante (Centurion 200, Micromed),

com protocolo em rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão. O comportamento cardiovascular foi verificado durante todo o teste através de eletrocardiógrafo com 12 derivações simultâneas monitorando; frequência cardíaca e pressão arterial, em repouso e ao final de cada minuto do teste de esforço e até 6 minutos de recuperação. A potência aeróbia máxima foi verificada por meio do consumo máximo de oxigênio no pico dos exercícios (VO_2 máx) através de um sistema de sensor que permite a mensuração da ventilação pulmonar a cada expiração (Metalyzner modelo IIIb / *breath by breath*). Os limiares metabólicos foram determinados por um único avaliador

c) Avaliação da força muscular. A força muscular dinâmica máxima (RM) foi avaliada de acordo as descrições dos *Exercise Physiologists* (Brown, 2001). Os membros superiores foram avaliados através do supino horizontal e membros inferiores por meio do *leg press* horizontal. Previamente ao teste foram realizadas duas familiarizações com intervalo de 48 horas, o coeficiente de variação adotado foi de > 5%. Este teste é realizado em dois conjuntos, sendo o primeiro consistindo de oito repetições com 50% da carga estimada ao 1 RM, com intervalo de 2 minutos, enquanto o segundo de três repetições com 75% do 1 RM e por final a estimativa da 1 RM em até cinco tentativas com 3 minutos de intervalo entre cada tentativa.

Figura 2 - Desenho experimental do estudo



MAS: miopatias autoimunes sistêmicas; TFC: treinamento físico combinado.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos foi verificada através do teste de aderência Shapiro Wilk com nível descritivo de $\alpha = 0,5$. Para comparação entre médias independentes dos grupos DM, SAS e CTR utilizou-se a análise de variância (ANOVA-um fator) ou Kruskal Wallis para verificar as múltiplas comparações o teste de Bonferroni foi utilizado. Para comparação dos DM e SAS o teste de t -Student ou Mann Whitney. No que se refere a análise dos efeitos do treinamento físico utilizou-se o delta percentual através do cálculo ($PÓS/PRÉ \times 100$) para analisar a magnitude de melhora individual. Considerou-se uma melhora clinicamente importante $> 15\%$ (Van Der Stap *et al.*, 2016). Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISE TRANSVERSAL

Como descrito previamente, 23 dos 72 pacientes, gênero feminino (14 com DM, 7 com SAS e 2 com PM) foram incluídas no estudo. Entretanto, devido a casuística reduzida, as duas pacientes com PM foram excluídas na análise transversal. Em síntese, 21 pacientes (14 com DM e 7 com SAS) foram avaliadas e pareadas por idade e etnia com 12 voluntárias - CTR.

Em relação à média de idade das pacientes, não observaram diferenças entre os grupos: DM ($45,4 \pm 8,6$ anos), SAS ($44,0 \pm 6,1$ anos) e CTR ($43,0 \pm 7,2$ anos), com etnia predominantemente branca. A duração média da doença das pacientes foi de 6,3 anos (DM: $5,4 \pm 3,7$ anos e SAS: $6,1 \pm 2,8$ anos, $P > 0,999$), conforme apresentado na **Tabela 1**. Os valores de IMC foram diferentes entre os grupos. Entretanto, nas múltiplas comparações não foram evidenciadas diferenças entre as pacientes. Entretanto, a análise comparativa revelou que os valores de IMC entre as pacientes com DM e SAS foram semelhantes.

Tabela 1 - Dados gerais das pacientes e indivíduos saudáveis

	DM	SAS	CTR	P	DM	DM	SAS
	(n=14)	(n=7)	(n=12)	Valor	vs. SAS	vs. CTR	vs. CTR
Idade (anos)	45,4±8,6	44,0±6,1	43,9±7,2	0,304	>0,999	0,641	>0,999
Tempo de doença (anos)	5,3±3,5	6,1±2,8	-	-	0,782	-	-
IMC (kg/m ²)	29,9±7,4	33,2±4,8	25,9±6,6	0,039	>0,999	0,098	0,078
Gênero feminino	14 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)	>0,999	>0,999	1,000	>0,999
Etnia branca	11 (78,5)	6 (85,6)	10 (83,3)	0,621	0,434	1,000	>0,999

Dados apresentados em média ± desvio padrão.

CTR: grupo controle; DM: dermatomiosite; IMC: índice de massa corporal; SAS: síndrome antissintetase

Do ponto de vista clínico e laboratorial, as pacientes estavam estáveis (**Tabela 2**). Assim como, em relação ao tratamento farmacológico, apenas quatro das 14 pacientes com DM estavam em uso de prednisona, com dose mediada de 2,5 mg/dia. Nenhuma das pacientes com SAS estavam usando glicocorticoides. Em geral, 85,5% das pacientes com DM e 71,4% com SAS estavam utilizando pelo menos um imunossupressor, imunomodulador ou imunobiológico (azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetil, leflunomida e/ou rituximabe).

Referentes a outras medicações, 42,8% das pacientes (DM e SAS) estavam fazendo uso de anti-hipertensivos (beta-bloqueador ou bloqueador de canais de cálcio) - **Tabela 2**.

Em relação às comorbidades cardiovasculares, seis pacientes com DM e três com SAS apresentavam hipertensão arterial sistêmica controlada. A dislipidemia estava presente em nove pacientes com DM e seis com SAS.

Quanto aos dados dos parâmetros vasculares, não foram encontradas diferenças entre o diâmetro basal e o diâmetro após a manobra de hiperemia reativa. Da mesma forma, os valores de VMF e VOP foram semelhantes entre as pacientes com DM e SAS como ilustrados nas **Figuras 3 e 4**.

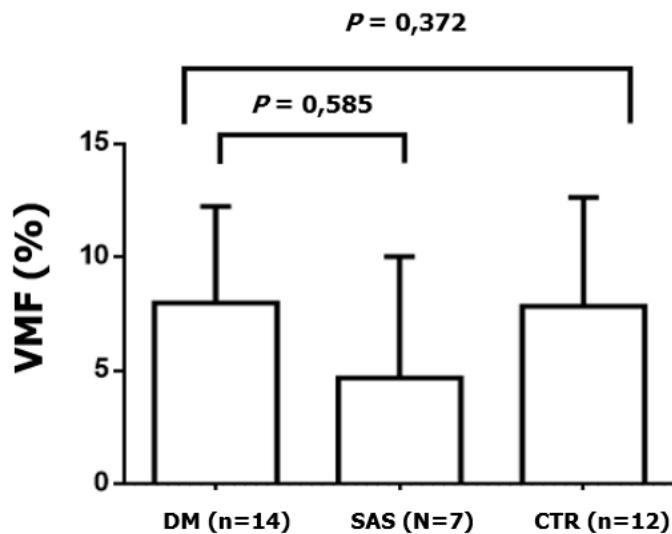
Tabela 2 - Características clínicolaboratoriais das pacientes

	DM (n=14)	SAS (n=7)	P Valor
MMT-8	80 (80-80)	80 (80-80)	>0,999
MYOACT (0-60)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,336
EVA do médico (0-10)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	>0,999
EVA do paciente (0-10)	0,0 (0,0-0,2)	2,5 (2,4-4,2)	0,155
HAQ (0,00-3,00)	0,0 (0,0-0,20)	0,5 (0,00-1,00)	0,289
CPK (U/L)	107 (91-180)	162 (92-253)	0,287
AST (U/L)	10 (11-18)	13 (11-28)	0,689
ALT (U/L)	11,6 (11,7-23,2)	12 (20-28)	0,799
DHL (U/L)	202 (170-209)	210 (210-304)	0,335
Prednisona			
Dose atual	4 (28,4)	0	-
Dose atual (mg/dia)	2,5 (0,0-5,0)	-	-
IS / IM / IB drogas			
Azatioprina	5 (35,7)	2 (28,5)	0,799
Metotrexato	2 (14,2)	1 (14,2)	0,636
Micofenolate de mofetila	3 (21,4)	2 (28,5)	0,799
Lefunomida	1 (7,1)	0	-
Rituximabe	1 (7,1)	0	-
Outras medicações			
Beta-bloqueadores	3 (21,4)	0	-
Bloqueadores de canais de cálcio	3 (21,4)	3 (42,8)	0,630

Dados apresentados em mediana (interquartile 25% - 75%) e frequência (porcentagem).

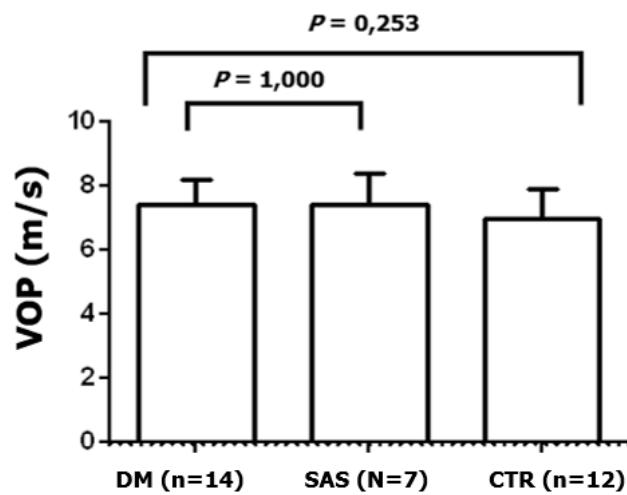
ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase; EVA: Escala Analógica Visual; DHL: desidrogenase lática; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MMT: *Manual Muscle Testing*; MYOACT: *Myositis Activity Assessment Visual Analogue Score*.

Figura 3 - Comparação da vasodilatação mediada pelo fluxo entre as pacientes e o grupo controle



CTR: grupo controle. DM: dermatomiosite. SAS: síndrome antissintetase; VMF: vasodilatação mediada pelo fluxo.

Figura 4 - Comparação das propriedades estruturais das artérias entre as pacientes e o grupo controle



CTR: grupo controle. DM: dermatomiosite. SAS: síndrome antissintetase; VOP: velocidade de onda de pulso.

4.2 REPRODUTIBILIDADE DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

Não houve diferença entre o diâmetro de repouso ($4,5 \pm 0,4$ vs. $4,5 \pm 0,4$ mm, $P = 0,920$), diâmetro da hiperemia ($4,5 \pm 0,3$ vs. $4,5 \pm 0,4$ mm, $P = 0,911$) e VMF ($1,2 \pm 1,0\%$ vs. $1,4 \pm 2,0\%$, $P = 0,919$). Além disso, não houve diferença nas variâncias entre as duas medidas de diâmetro de repouso ($P = 0,920$), diâmetro de hiperemia ($P = 0,911$) e VMF ($P = 0,919$).

4.3 TREINAMENTO FÍSICO

Pacientes. Das pacientes elegíveis ao estudo, 18 pacientes recusaram a realizar o programa de treinamento físico (atividades ocupacionais, falta de interesse, distância entre a residência e a Instituição). Assim sendo, cinco das 23 pacientes realizaram um programa de treinamento físico combinado entre força e aeróbio. Houve aderência ao protocolo de 96,1%, e sem intercorrências clínicas.

Tabela 3 - Características gerais das pacientes submetidas ao treinamento físico

Pacientes	Diagnóstico	Idade (anos)
Paciente #1	Dermatomiosite	38
Paciente #2	Dermatomiosite	45
Paciente #3	Dermatomiosite	52
Paciente #4	Polimiosite	38
Paciente #5	Polimiosite	48

Dados individuais:

- a) **Paciente #1:** Após o programa de treinamento físico combinado houve redução dos parâmetros clínicos: EVA (paciente) (-100%); HAQ (-100%), MYOACT (-100%), enquanto nos demais parâmetros clínicos não se observaram quaisquer alterações. Em relação aos parâmetros vasculares evidenciou-se uma redução da VMF (-44,0%), do mesmo modo que se

observou aumento da VOP (+15,0%). No que se refere a capacidade de produção de força muscular houve um aumento de (+15,4%) no *leg press* e (+6,7%) no supino reto. Suportando aos achados de força muscular, houve melhora de (+7,1%) e diminuição do TUG (-6,0%). Referente aos dados de capacidade aeróbia, houve uma redução no tempo até o LAV (-40,0%), e aumento no tempo até o PCR (+9,1%)

b) Paciente #2: Em relação aos parâmetros clínicos relatou-se melhora sobre a EVA (médico e paciente) (-100%) e HAQ (-100%), sem alterações nos demais parâmetros clínicos. Houve uma redução de 50,4% na VMF, e discretas mudanças nos parâmetros de VOP (+3,3%). Houve aumento da força muscular tanto no *leg press* (+54,0%) e no supino (+6,7%). A função muscular apresentou melhorias apenas nos testes TUG (-5,6%), enquanto não se observou alterações no TST. O tempo para atingir o LAV (+37,7%) e o PCR (+13,0%) aumentou do mesmo modo em que se observou em relação ao tempo até a exaustão (+32,7%) e o consumo máximo de oxigênio (+18,8%)

c) Paciente #3: Do ponto de vista clínico, a paciente não apresentou alterações nos parâmetros do IMACS, antes e após o treinamento físico. No que se refere aos parâmetros vasculares, evidenciou-se diminuição de FMP (-80,0%) e VOP (-18,8%), após o treinamento físico. Em relação aos dados de força muscular, houve aumento no *leg press* (+3,0%) e supino (+20,0%). Dado o qual foi semelhante nos testes TST (+16,7%) e TUG (-13,0%). Em relação à capacidade aeróbia houve diminuição nos tempos até o LAV (-5,7%), o PCR (-28,9%) e o tempo até exaustão reduziram (-2,9%).

Em contraste, observou-se aumento no consumo máximo de oxigênio (+13,3%)

d) Paciente #4: Os parâmetros IMACS permaneceram sem alterações no treinamento físico PRÉ e PÓS, enquanto que a VMF (+116,7%) aumentou, e mudança trivial foi observada na VOP (+1,1%). Além disso, houve um aumento no bench press (+14,3%), com leve melhora no leg press (+4,5%). Em relação à função muscular, observaram-se melhorias no teste de TT (+23,5%) e no teste TUG (-12,5%). Quanto à capacidade aeróbica, observou-se redução do tempo para o VAT (-43,4%) e PCR (-28,8%), sem alterações no tempo máximo de exaustão do teste (0%). Um aumento do consumo máximo de oxigênio (+37,5%) também foi observado

e) Paciente #5: Em relação aos aspectos clínicos não se relatou alterações após o treinamento físico. No entanto, houve redução da VMF (-44,4%) e aumento da VOP (+15,4%). Houve aumento da força no *leg press* (+23,0%), e no supino (+20,0%), bem como, houve melhora nos teste TST (+14,0%) e TUG (-3,0%). Quanto à capacidade aeróbia, não houve alterações no tempo até o LAV, mas observou-se diminuição no PCR (-15,4%) e aumento do tempo até a exaustão (+23,1%). Um aumento no consumo máximo de oxigênio (+23,1%) também foi observado.

5. DISCUSSÃO

O estudo proposto não mostrou quaisquer diferenças no que se refere às características estruturais e função endotelial dos vasos arteriais de mulheres adultas com DM e SAS estáveis em comparação com o grupo controle. Além disto, observou-se que após submetidas ao treinamento físico combinado, houve uma redução dos valores de VMF e aumento do VOP de pacientes com DM e PM.

Entretanto, como aspectos notáveis referentes a análise transversal, este estudo incluiu pacientes submetidos a critérios rígidos de exclusão, evitando-se fatores confusionais que possam interferir de forma efetiva a interpretação dos resultados obtidos. Além disto, foram incluídas pacientes com a doença relativamente estáveis minimizando a interferência relacionada ao nível da atividade da doença. Foi feita também uma descrição detalhada do tratamento farmacológico. Por fim, os pacientes foram pareados por gênero, idade e etnia para análise dos dados de VMF e VOP.

Como desfecho, mostramos que não houve diferenças nos parâmetros vasculares entre os pacientes com DM e SAS em relação ao grupo controle. Do mesmo modo, ao realizar uma sub-análise, observamos que os parâmetros vasculares entre pacientes com DM e SAS foram comparáveis.

Semelhantes resultados foram evidenciados no estudo de Vincze *et al.* (Vincze *et al.*, 2014), no qual comparou pacientes com DM e PM a um grupo controle saudável. Porém, em nosso estudo, como aspectos marcantes, foram controladas quaisquer influências de fatores confusionais sobre a interpretação dos resultados de estrutura e função vascular.

Neste cenário, vários são os estudos os quais identificaram associações

entre os *status* da doença e a piora da estrutura e função vascular (Kimhi *et al.*, 2007; Martyn-Simmons *et al.*, 2011; Soltesz *et al.*, 2011; Crowson *et al.*, 2018). Por outro lado, observa-se que o tratamento farmacológico, em particular, o uso crônico de glicocorticoides pode resultar em expressivo aumento dos fatores de riscos para doenças cardiovasculares, como obesidade, diabetes e dislipidemia (Giles *et al.*, 2009; Giles *et al.*, 2015; Misra *et al.*, 2019).

Em uma análise adicional, considerando apenas pacientes com DM, (Vincze *et al.*, 2014) observaram uma tendência à redução dos valores de VMF comparados aos indivíduos saudáveis. Entretanto, não foram descritas as características gerais dos pacientes, assim como do grupo controle. Em nosso estudo, ao realizar uma sub-análise, resguardamos a importância do pareamento entre os grupos através do gênero, etnia e idade e, como resultados, não observamos diferenças entre os pacientes com DM e SAS em relação ao grupo controle sugerindo que nossos resultados foram fidedignos.

Como limitações do presente estudo, o número de pacientes incluídos impossibilita extrapolar os achados a nível populacional. Além disso, a ausência da análise de outras variáveis relacionadas à função endotelial como o controle do ciclo menstrual não permite uma compreensão geral dos parâmetros funcionais dos grandes vasos arteriais. Diante disso, torna-se eminente a necessidade de estudos considerando tais limitações.

Além disso, em um segundo momento, após submetidas a um programa de treinamento físico combinado observou-se redução da VMF e aumento do VOP em pacientes com MAS. Os achados parecem se relacionar ao fenômeno

de remodelamento vascular, como relatados nos estudos de Green *et al.* (Green *et al.*, 2017). No mesmo sentido, o treinamento físico combinado foi seguro e eficaz sobre a força e função muscular. Por outro lado, é possível a presença de um efeito teto sobre as variáveis vasculares, bem como, em relação aos resultados de força e funcionalidade.

Em resumo, o presente estudo contribui a melhor compreensão das características estruturais e funcionais de grandes artérias de pacientes com MAS adultas e doença estável, e o respectivo impacto de um programa de treinamento físico combinado sobre essas variáveis vasculares.

6. CONCLUSÕES

Não houve quaisquer diferenças entre os parâmetros estruturais e funcionais de grandes vasos arteriais de pacientes adultas com MAS estáveis. Assim como, o treinamento físico combinado foi seguro e, de um modo geral, levou a uma redução dos valores de VMF e aumento do VOP, e promoveu melhora da força e função muscular.

7. SUGESTÕES PARA FUTUROS TRABALHOS

Visto as limitações apresentadas previamente, há eminent necessidade de estudos emergentes abranger um maior número de pacientes e avaliar outros parâmetros relacionadas as características estruturais e funcionais de grandes artérias, bem como analisar variáveis sobre a perspectiva molecular.

8. REFERÊNCIAS

ALEXANDERSON, H. Exercise: an important component of treatment in the idiopathic inflammatory myopathies. **Curr Rheumatol Rep**, v. 7, n. 2, p. 115-24, 2005.

ALEXANDERSON, H. Exercise effects in patients with adult idiopathic inflammatory myopathies. **Curr Opin Rheumatol**, v. 21, n. 2, p. 158-63, 2009.

ARAUJO, P. A. O. et al. High prevalence of metabolic syndrome in antisynthetase syndrome. **Clin Exp Rheumatol**, v. 36, n. 2, p. 241-247, 2018.

BORG, G.; LJUNGGREN, G.; CECI, R. The increase of perceived exertion, aches and pain in the legs, heart rate and blood lactate during exercise on a bicycle ergometer.

Eur J Appl Physiol Occup Physiol, v. 54, n. 4, p. 343-9, 1985.

BROWN, L. E.; WEIR, J. Asep procedures recommendation i: accurate assessment of muscular strength and power. **J Exerc Physiol**, 4: 1-21 p. 2001.

BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. **Health Qual Life Outcomes**, v. 1, p. 20, 2003.

CARABA, A. et al. Vitamin D status, disease activity, and endothelial dysfunction in early rheumatoid arthritis patients. **Dis Markers**, v. 2017, p. 5241012, 2017.

CONNORS, G. R. et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? **Chest**, v. 138, n. 6, p. 1464-74, 2010.

CROWSON, C. S. et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 77, n. 1, p. 48-54, 2018.

DALAKAS, M. C. Inflammatory muscle diseases. **N Engl J Med**, v. 372, n. 18, p. 1734-47, 2015.

DALAKAS, M. C. Inflammatory muscle diseases. **N Engl J Med**, v. 373, n. 4, p. 393-4,

2015.

DE GROOT, L. et al. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? **Rheumatology (Oxford)**, v. 54, n. 7, p. 1257-61, 2015.

DE MORAES, M. T. et al. Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 65, n. 5, p. 793-9, 2013.

DE SALLES PAINELLI, V. et al. The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies. **Autoimmun Rev**, v. 8, n. 5, p. 355-9, 2009.

DE SOUZA, F. H.; SHINJO, S. K. The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 32, n. 1, p. 82-7, 2014.

DOS REIS-NETO, E. T. et al. Supervised physical exercise improves endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)**, v. 52, n. 12, p. 2187-95, 2013.

EKDAHL, C. et al. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis. Use of a Swedish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. **Scand J Rheumatol**, v. 17, n. 4, p. 263-71, 1988.

GERLI, R. et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. **Circulation**, v. 109, n. 22, p. 2744-8, 2004.

GILES, J. T. et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. **Arthritis Rheumatol**, v. 67, n. 3, p. 626-36, 2015.

GILES, J. T. et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Arthritis Res Ther**, v.11, n. 2, p. 36, 2009.

GREEN, D. J. et al. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. **Physiol Rev**, v. 97, n. 2, p. 495-528, 2017.

KIMHI, O. et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. **Semin Arthritis Rheum**, v. 36, n. 4, p. 203-9, 2007.

LUNDBERG, I. E. et al. 2017 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. **Arthritis Rheumatol**, v. 69, n. 12, p. 2271-2282, 2017.

MARTYN-SIMMONS, C. L. et al. A prospective case-controlled cohort study of endothelial function in patients with moderate to severe psoriasis. **Br J Dermatol**, v. 164, n. 1, p. 26-32, 2011.

METSIOS, G. S. et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 4, p. 748-51, 2014.

MILLER, F. W. et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. **Rheumatology (Oxford)**, v. 40, n. 11, p. 1262-73, 2001.

MISSE, R. G.; BORGES, I. B. P.; SHINJO, S. K. Endothelial function features and properties of large vessel behavior in systemic autoimmune diseases: a cross-talk among cardiovascular disease risk factors. **Autoimmun Rev**, v. 18, n. 6, p. 637-638, 2019.

OLIVEIRA, D. S. D. et al. Physical exercise among patients with systemic autoimmune myopathies. **Adv in Rheumatol**, v. 58, n. 1, p. 5, 2018.

RIDER, L. G. et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study

Group. **Arthritis Rheum**, v. 40, n. 11, p. 1976-83, 1997.

RIDER, L. G. et al. Defining clinical improvement in adult and juvenile myositis. **J Rheumatol**, v. 30, n. 3, p. 603-17, 2003.

SALMON, J. E.; ROMAN, M. J. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management. **Curr Opin Rheumatol**, v. 13, n. 5, p. 341-4, 2001.

SHIN, J. H. et al. The beneficial effects of Tai Chi exercise on endothelial function and arterial stiffness in elderly women with rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, v. 17, p. 380, 2015.

SILVA, M. G. et al. Serum adipocytokine profile and metabolic syndrome in young adult female dermatomyositis patients. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 71, n. 12, p. 709-714, 2016.

SOLTESZ, P. et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. **Autoimmun Rev**, v. 10, n. 7, p. 416-25, 2011.

SOLTÉSZ, P. et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. **Clin Rheumatol**, v. 28, n. 6, p. 655-62, 2009.

VAN DER STAP, D. K. et al. Proposal for a candidate core set of fitness and strength tests for patients with childhood or adult idiopathic inflammatory myopathies. **J Rheumatol**, v. 43, n. 1, p. 169-76, 2016.

VINCZE, M. et al. Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients. **Clin Rheumatol**, v. 33, n. 11, p. 1635-41, 2014.

WIDLANSKY, M. E. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. **J Am**

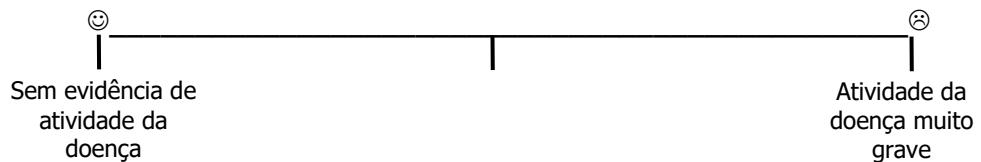
Coll Cardiol, v. 42, n. 7, p. 1149-60, 2003.

WILLIAMS, I. L. et al. Endothelial function and weight loss in obese humans. **Obes Surg**, v. 15, n. 7, p. 1055-60, 2005.

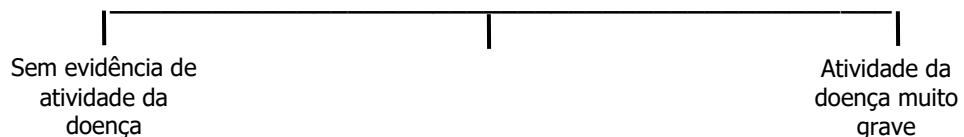
9. ANEXOS

9.1 QUESTIONÁRIOS

Escala visual analógica (EVA) do paciente



Escala visual analógica (EVA) do médico



MMT (Muscle Manual Testing)-8

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

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

MYOACT (Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale)

- Nas últimas 4 semanas. Características atribuídas à miopatia

ATIVIDADE DA DOENÇA:

CONSTITUCIONAL	0	10
ESQUELÉTICA	0	10
GASTRINTESTINAL	0	10
PULMONAR	0	10
CARDIOVASCULAR	0	10
CUTÂNEA	0	10

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

9.2 COMITÊ DE ÉTICA



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: ensaio clínico controlado e randomizado

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61474416.5.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.316.646

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto já aprovado por esta Comissão de Ética. O objetivo da emenda é solicitar que conste no parecer final do projeto, a pedido da secretaria de pós graduação da instituição, o nome de dois membros da equipe de pesquisa (1 mestrando e 1 doutorando, pesquisadores executantes).

Os pesquisadores são: DIEGO SALES DE OLIVEIRA e RAFAEL GIOVANI MISSÉ.

Objetivo da Pesquisa:

Não houve mudança nos objetivos do projeto com esta emenda. Os objetivos da pesquisa são: avaliar o efeito de treinamento físico: - Na resistência periférica a ação da insulina do músculo esquelético de pacientes com DM/PM;- No conteúdo lipídico do músculo esquelético de pacientes com DM/PM;- Na angiogênese do músculo esquelético de pacientes com DM/PM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há mudança dos riscos com a emenda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e a emenda não prejudica o andamento da mesma.

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

São Paulo, 10 de Agosto de 2017

À

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Ref: Protocolo de Pesquisa CAAE 61474416.5.0000.0068, intitulado “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”.

Informo que foi apresentada na Pós-Graduação do DOT/FMUSP uma parte do protocolo de pesquisa acima mencionado, para inscrição do Mestrado do aluno: **RAFAEL GIOVANI MISSÉ**, <http://lattes.cnpq.br/4907634529374148>, com título **“Efeitos do treinamento físico na função endotelial e nas propriedades funcionais de grandes artérias de pacientes com miopatias inflamatórias idiopáticas: ensaio clínico controlado e randomizado”**

Anexa a emenda referente à proposta para Mestrado para notificação desta Comissão de Ética.

Atenciosamente,



SAMUEL KATSUYUKI SHINJO

Pesquisador Responsável

9.3 MANUSCRITO SUBMETIDO

De: Advances in Rheumatology Editorial Office <em@editorialmanager.com>

Date: sex, 19 de jul de 2019 às 14:15

Subject: Confirmation of your submission to Advances in Rheumatology - ADRH-D-19-00113

ADRH-D-19-00113

Functional and structural arterial vessel features of female patients with stable dermatomyositis and antisynthetase syndrome

Rafael Giovani Misce; Isabela Bruna Pires Borges; Valeria Aparecida Costa Hong; Luiz Aparecido Bortolotto; Samuel Katsuyuki Shinjo, Ph.D., M.D.

Advances in Rheumatology

Dear Dr Shinjo,

Thank you for submitting your manuscript 'Functional and structural arterial vessel features of female patients with stable dermatomyositis and antisynthetase syndrome' to Advances in Rheumatology.

The submission id is: ADRH-D-19-00113

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<https://www.editorialmanager.com/adrh/>

If you have forgotten your username or password please use the "Send Login Details" link to get your login information. For security reasons, your password will be reset.

Best wishes,

Editorial Office

Advances in Rheumatology

<http://advancesinrheumatology.biomedcentral.com>

9.4 MANUSCRITOS PUBLICADOS



Letter to the Editor

Endothelial function features and properties of large vessel behavior in systemic autoimmune diseases: a cross-talk among cardiovascular disease risk factors

Letter to the Editor

Autoimmunity Reviews xxx (xxxx) xxx-xxx

- mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:283–90.
- [13] Trojanońska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:453–60.
- [14] Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1014–26.

Rafael Giovani Missé, Isabela Bruna Pires Borges,
Samuel Katsuyuki Shinjo*

Division of Rheumatology, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, SP, Brazil

E-mail address: samuel.shinjo@usp.br (S.K. Shinjo).

ARTIGO

Tratamento não medicamentoso: exercícios físicos em miopatias autoimunes sistêmicas

RAFAEL GIOVANE MISSÉ¹ | DIEGO SALES DE OLIVEIRA²

FERNANDA RODRIGUES LIMA³ | SAMUEL KATSUYUKI SHINJO⁴

REVIEW

Open Access



Physical exercise among patients with systemic autoimmune myopathies

Diego Sales de Oliveira¹, Rafael Giovani Misce¹, Fernanda Rodrigues Lima² and Samuel Katsuyuki Shinjo^{1*}



Effects of Exercise Training on Endothelial Function, Arterial Structure, and Physical Conditioning in Patients with Systemic Autoimmune Myopathies: A Case Series Study

Rafael Giovani Misso¹, Isabela Bruna Pires Borges¹, Alexandre Moura dos Santos¹,
Diego Sales de Oliveira¹, Jean Marcos de Souza¹, Bruno Gualano¹,
Valéria Aparecida Costa Hong², Luis Aparecido Bortolotto², Samuel Katsuyuki Shinjo^{1*}

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/333508809>

Effects of Exercise Training on Endothelial Function, Arterial Structure, and Physical Conditioning in Patients with Systemic Autoimmune Myopathies: A Case Series Study

Article in Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases · January 2019

DOI: 10.4236/ojra.2019.92006

CITATIONS

0

9 authors, including:



Rafael Giovani Misse
University of São Paulo

12 PUBLICATIONS 5 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

READS

82



Isabela Borges
University of São Paulo

9 PUBLICATIONS 3 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Alexandre Moura Santos
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

8 PUBLICATIONS 2 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Diego Sales de Oliveira
University of São Paulo

19 PUBLICATIONS 49 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Biological Actions of Histidine Containing Dipeptides [View project](#)



Effects of exercise training on endothelial function and functional properties of large arteries in patients with systemic autoimmune myopathies [View project](#)

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/333508809>

Effects of Exercise Training on Endothelial Function, Arterial Structure, and Physical Conditioning in Patients with Systemic Autoimmune Myopathies: A Case Series Study

Article in Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases · January 2019

DOI: 10.4236/ojra.2019.92006

CITATIONS

0

9 authors, including:



Rafael Giovani Misce
University of São Paulo

12 PUBLICATIONS 3 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Effects of exercise training on endothelial function and functional properties of large arteries in patients with systemic autoimmune myopathies [View project](#)



Effects of physical training on lipid content, angiogenesis and insulin resistance in the skeletal muscle of patients with systemic autoimmune myopathies [View project](#)

Effects of Exercise Training on Endothelial Function, Arterial Structure, and Physical Conditioning in Patients with Systemic Autoimmune Myopathies: A Case Series Study

Rafael Giovani Misse¹, Isabela Bruna Pires Borges¹, Alexandre Moura dos Santos¹,
Diego Sales de Oliveira¹, Jean Marcos de Souza¹, Bruno Gualano¹,
Valéria Aparecida Costa Hong², Luis Aparecido Bortolotto², Samuel Katsuyuki Shinjo^{1*}

¹Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, SP, Brazil

²Hypertension Unit, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brazil

Email: *samuel.shinjo@gmail.com

How to cite this paper: Misse, R.G., Borges, I.B.P., dos Santos, A.M., de Oliveira, D.S., de Souza, J.M., Gualano, B., Hong, V.A.C., Bortolotto, L.A. and Shinjo, S.K. (2019) Effects of Exercise Training on Endothelial Function, Arterial Structure, and Physical Conditioning in Patients with Systemic Autoimmune Myopathies: A Case Series Study. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, 9, 57-68.
<https://doi.org/10.4236/ojra.2019.92006>

Received: April 17, 2019

Accepted: May 28, 2019

Published: May 31, 2019

Copyright © 2019 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Introduction. Exercise training has been effective in improving endothelial function and decreasing arterial stiffness in several systemic autoimmune diseases. However, to date, no studies have assessed patients with systemic autoimmune myopathies (SAM). **Methods.** Five female patients with definite SAM (3 dermatomyositis and 2 polymyositis) who underwent a 12-week, twice-a-week, exercise training program were assessed prospectively. The following parameters were assessed: endothelial function measured by flow-mediated dilatation (FMD), carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), disease status by International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS) set score, the ventilatory anaerobic threefold (VAT), respiratory compensation point (RCP), maximum effort (ME), maximal oxygen uptake (VO_{2max}) measured by ergospirometer, and strength and muscle function. **Results.** Mean age of the patients and duration of disease were 43.9 and 10.5 years, respectively. The median FMD and PWV were 10.2% and 7.1 m/s. After exercise training, important FMD reduction was observed in 4 out of 5 patients, whereas the PWV parameters decreased in only 2 out of 5 patients. The exercise training was safe, without clinical intercurrences or disease relapses. Moreover, an increase in strength and functionality was observed. Concerning aerobic capacity, there was a decrease in the VAT and an increase in ME, without alterations in the maximum oxygen consumption. **Conclusions.** In general, exercise training does not alter endothelial function and PWV values, but improves muscle strength and function and also, does

not lead to disease reactivation (Clinical Trials (NCT03092167)).

Keywords

Dermatomyositis, Endothelial Function, Exercise, Polymyositis, Pulse Wave Velocity

1. Introduction

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) are systemic autoimmune myopathies (SAM) and are commonly characterized by progressive, symmetric and predominantly proximal limb muscle weakness [1]. In DM, there are also classical cutaneous lesions, such as heliotrope rash and Gottron's papules [1].

In addition to muscle impairment, several studies have described the presence of heart rate variability, blood pressure dysfunction, and/or abnormal brachial artery reactivity in patients with SAM [2] [3]. These factors can contribute to increased morbidity and mortality for cardiovascular diseases, including heart failure, myocardium infarction, and cerebrovascular diseases [2] [3]. Moreover, cardiovascular diseases and their risk factors are frequently preceded by endothelial dysfunction and arterial stiffness [4] [5].

Endothelial dysfunction is characterized by an imbalance of relaxation and constriction in response to stimuli of nitric oxide, leading to arterial stiffness development and progressing to atherosclerosis [6]. Assessments of flow-mediated dilation (FMD) and pulse wave velocity (PWV) are non-invasive techniques extensively used to evaluate the vascular function and structure in the general population and in patients with several rheumatic autoimmune diseases, including SAM [7]-[12].

In a solitary study on this topic, Vincze *et al.* [12] have shown decreased FMD and increased arterial stiffness in patients with DM, suggesting that this population may be predisposed to higher risks of atherosclerosis.

Exercise training has been considered a tool to minimize cardiovascular comorbidities and their risk factors, as well as to improve quality of life, strength and muscle function, including in SAM patients [13]-[18].

Moreover, some studies have shown that exercise training is effective in improving the endothelial function and decreasing arterial stiffness of patients with autoimmune rheumatic diseases, such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [19] [20].

However, to the best of our knowledge, there is no study assessing the effects of exercise training on the structural and functional properties of large arterial vessels in patients with SAM.

In this case series study, we reported on the effects of exercise training on endothelial function, arterial structure, and physical conditioning in 5 patients with SAM.

2. Subject and Methods

Study design. This is a single center study that prospectively assessed 5 female patients with definite SAM (3 patients with DM and 2 patients with PM), between 2017 and 2018. The study was approved by the local ethics committee and was registered in Clinical Trials (NCT03092167). The present study was approved by the local ethics committee. All participants signed an informed consent form.

Patients. Patients from our outpatient clinic that fulfilled the European League against Rheumatism/American College of Rheumatology 2017 classification criteria of SAM [21].

Endothelial function. The procedures were performed according to a guideline [4]. In brief, the assessment was performed in the morning after 12 hours fasting period. The assessment room was silent, with low luminosity, and temperature between 20°C and 25°C. Images of the right brachial artery located 7 cm above the medial humeral epicondyle, were recorded for measurements of blood flow velocity and arterial resting diameter. To register FMD (*i.e.*, the endothelium-dependent function), a sphygmomanometer was placed on the forearm and inflated to a pressure of at least 50 mmHg above systemic pressure for 5 minutes, inducing the reactive hyperemia maneuver. Images were captured for 3 minutes after cuff release. The diameter of the artery was measured through ultrasound equipment (Sequoia Echocardiography System®, version 6.0, Acuson, Siemens, CA, USA). The analysis of images was realized by the software Cardiovascular Suite (Quipu®, Pisa, Italy). The different phases of the examination were recorded on a computer for later analysis. FMD% (endothelium-dependent) was calculated according to the formula: $FMD\% = [(diameter\ after\ hyperemia - resting\ diameter) \times 100]/resting\ diameter$.

To evaluate inter-observer reproducibility, 6 healthy individuals were assessed twice by the same examiner, with an interval of 6 hours.

Aortic stiffness. The evaluation for aortic stiffness was performed according to previous publications

Maximal cardiopulmonary test. The aerobic capacity evaluation was performed by a cardiopulmonary treadmill (Centurion 200, Micromed) test, using a ramp protocol with increasing velocity and/or slope every minute in the work load until exhaustion. Electrocardiograms were performed to assess heart rate (HR) and blood pressure (BP) at 12 simultaneous monitoring during the exercise test: at rest and at the end of each minute and after 6 minutes of recovery. The maximal aerobic power was verified by means of the maximum oxygen consumption at the peak of the exercises (VO_{2max}) through a sensor system that allows the measurement of pulmonary ventilation (VE) at each expiration (MetaLyzer model 3B/model; breath by breath). Metabolic thresholds were determined by the ventilatory equivalent (pulmonary ventilation VE/VO₂ without loss of CO₂ production), and O₂ consumption (VE/VCO₂) was considered for VAT. For respiratory compensation point (RCP) the linearly increase of VE/VO₂

and VE/VCO₂ was used. The metabolic thresholds were determined by a single measurer.

Muscle function. Muscle functions were measured by the Time Stand Test (TST) [22] and Timed Up-and-Go (TUG) test [23].

Muscle strength. Maximal muscle strength was assessed according to the descriptions of Brown and Weir [24]. For upper limbs, it was evaluated through the horizontal bench press, and for lower limbs by means of the horizontal leg press. Before the test two familiarizations were performed with a 48-hour interval. The coefficient of variation was >5%. The upper and lower tests were performed in two sets, the first one consisting of 8 repetitions with 50% of the estimated load at 1 repetition maximum (RM) in up to 5 attempts with 3-minute intervals between each attempt.

Laboratory data. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactic dehydrogenase (DHL), and creatine phosphokinase (CPK) were analyzed by automated kinetic methods.

Clinical parameters and drug regimen. We assessed the disease status through the International Myositis Assessment & Clinical Studies Group (IMACS) set scores, which includes Manual Muscle Testing (MMT)-8 [25], Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scale (MYOACT) [26], global assessment of disease by physician and patient through the visual analogue scale (VAS) [27] [28], Health Assessment Questionnaire (HAQ) [29], and muscle enzymes (creatinine phosphokinase; reference value 26 - 308 U/L). Duration of disease, current treatment, including glucocorticoid and immunosuppressive drugs were also recorded.

Exercise training. Five patients agreed to participate in an exercise training program twice a week for 12 weeks. Each session started with resistance training, composed by 6 exercises: horizontal leg press, horizontal bench press, lat pull down, narrow-grip seated rows, weighted knee extensions, and seated hamstring curl. Patients were instructed to perform 8 to 12 repetitions maximum; when patients were able to perform more than 12 repetitions, the load was increased.

Subsequently, the patients were submitted to aerobic training. The intensity was determined through the ergospirometer test, respecting the metabolic thresholds between the ventilatory anaerobic threshold (VAT) and respiratory compensation point (RCP). Load control was monitored by heart rate and also through subjective perception of effort (6 - 20 scale). The duration of the aerobic training was initially 30 minutes at the fourth week, progressing to 40 minutes, and in eighth week in 60 minutes. Finally, the session was finalized with 5 minutes of flexibility exercises.

3. Results

Interobserver reproducibility of FMD. There was no difference between the resting diameter (4.5 ± 0.4 vs. 4.5 ± 0.4 mm; $P = 0.920$), hyperemia diameter (4.5 ± 0.3 vs. 4.5 ± 0.4 mm; $P = 0.911$) and FMD (1.2 ± 1.0 vs. $1.4 \pm 2.0\%$; $P = 0.919$). Moreover, there was no difference in variances between the 2 measurements of

resting diameter ($P = 0.920$), hyperemia diameter ($P = 0.911$) and FMD ($P = 0.919$).

General features of patients: No patients had overlapped syndrome, diabetes mellitus, uncontrolled systemic arterial hypertension or heart failure. None had used lipid-lowering agents or prednisone > 0.5 mg/kg/day in the last 3 months.

During the exercise training protocol, the medication regimen was not changed and there was no evidence of disease relapses or clinical intercurrences. Adherence to exercise training was 96.1%.

Individual responses:

1) Patient #1. After exercise training, was observed a reduction some clinical parameters, particularly, VAS (patients) (-100%); HAQ scores (-100%) and MYOACT (-100%), whereas the others clinical parameters remain unchanged. Regarding the endothelial function was observed decrease in FMD (-44.0%) and increase in PWV parameter ($+15.0\%$) for patient #1, as shown in **Figure 1** and **Figure 2**, respectively. Regarding muscle strength, there were increases in leg press ($+15.4\%$) and in the supine ($+6.7\%$). Corroborating these findings, there was improvement of muscle function in the TST ($+7.1\%$) and decrease in TUG

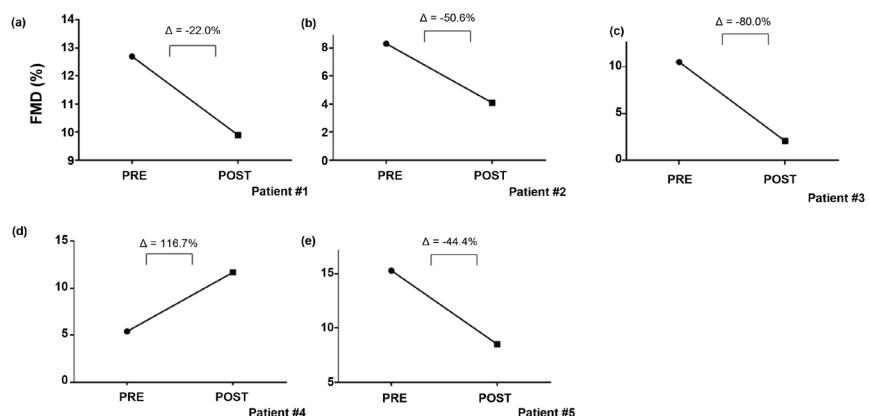


Figure 1. Endothelial function before and after exercise. FMD: flow mediated dilatation; Δ : percentage changes in relation to baseline parameter.

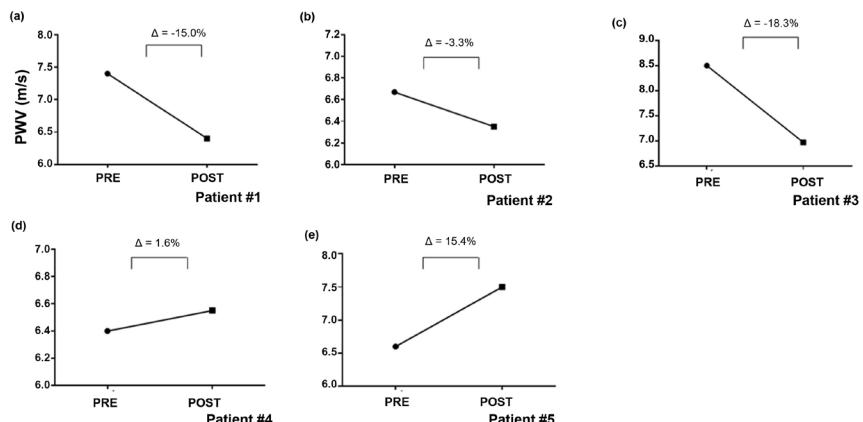


Figure 2. Structural properties of large arteries before and after exercise. PWV: pulse wave velocity; Δ : percentage changes in relation to baseline parameter.

test (-6.0%). Regarding the aerobic capacity, there was a reduction of VAT time (-40.0%), while RCP parameter increased (+9.1%).

2) Patient #2. Regarding the IMACS parameters was evidenced improve in VAS (physician and patients) (-100%) and HAQ (-100%) without changes in other clinical parameters. The FMD was reduced (-50.4%) for patient #2, whereas discrete changes were observed in PWV (+3.3%) parameters. The muscle strength improved in the leg press (+54.0%) and bench press (+6.7%). Muscle function also improved in the TUG test (-5.6%), whereas no changes were observed in the TST test (0%). Time to achieve the VAT (+37.7%) and RCP (+13.0%) improved, as well as observed time to exhaustion (+32.7%) and maximal oxygen consumption (+18.8%).

3) Patient #3. Clinically, the patient #3 shows unchanged IMACS parameters PRE and POST exercise training. A despite of FMD (-80.0%) and PWV (-18.8%) were reduced after the exercise. Muscular strength (+14.3%) in leg-press and bench press (+20.0%) increased. Similarly, the TST (+16.7%) increased, whereas the TUG (-13.0%) decreased. Concerning to the aerobic capacity, the VAT (-5.7%), RCP (-28.9%) and time to exhaustion maximum test time (-2.9%) reduced; in contrast, in addition, an increase in maximal oxygen consumption (+13.3%) was observed (**Table 1**).

4) Patient #4. The IMACS parameters remain without changes PRE and POST exercise training, whereas, the FMD (+116.7%) increased in patient #4, whereas trivial change was observed in PWV (+1.1%). In addition, there was an increase in bench press (+14.3%), with a slight improvement in leg press (+4.5%). In relation to muscle function, improvements in the TST test (+23.5%) and TUG test (-12.5%) were observed. Concerning aerobic capacity, reduced time to VAT (-43.4%) and RCP (-28.8%) were observed, with no changes in time to exhaustion maximum test time (0%). An increase of the maximum oxygen consumption (+37.5%) was also observed.

5) Patient #5. In clinical point of view, not changes were observed after exercise training. However, the FMD (-44.4%) was reduced in patient #5, whereas PWV increased (+15.4%). There was an increase in strength in leg press (+23.0%) and bench press (+20.0%), as well as functionality in the TST (+14.0%) and TUG (-3.0%) tests. Regarding aerobic capacity, there were no changes in the VAT (0%), but there was a decrease in RCP (-15.4%) and an increase in the time to exhaustion (+23.1%). An increase in the maximum oxygen consumption (+23.1%) was also observed (**Table 2 & Table 3**).

Table 1. General features of five patients with systemic autoimmune myopathies. Demographic parameter comparisons between patients and control group.

Parameters	Patients				
	#1	#2	#3	#4	#5
Disease	DM	DM	DM	PM	PM
Current age (years)	38.0	45.0	52.0	38.0	48.0

Continued

Disease duration (years)	11.0	1.0	4.0	13.0	8.0
Weight (kg)	93.0	69.0	73.0	67.6	77.5
Height (cm)	158.0	153.0	150.0	161.0	166.5
BMI (kg/m ²)	37.3	29.6	32.4	26.1	33.5
Treatment					
Glucocorticoid					
Current using	No	Yes	No	Yes	No
Dairy dose (mg/day)	-	15	-	20	-
Immunosuppressive drugs	MMF	MTX	MMF	MTX	Aza

Aza: azathioprine; BMI: body mass index; DM: dermatomyositis; MMF: mycophenolate mofetil; MTX: methotrexate; PM: polymyositis.

Table 2. Laboratory and physical capacity parameters.

	Patients														
	#1			#2			#3			#4			#5		
	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ
IMACS scores															
Physician VAS (0 - 10)	0.0	0.0	0	2.0	0.0	--100	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0
Patients VAS (0 - 10)	3.0	0.0	-100	6.0	0.0	-100	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0
HAQ (0.00 - 3.00)	0.13	0.00	-100	0.45	0.00	-100	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0
MMT (0 - 80)	80	80	0	80	80	0	80	80	0	80	80	0	80	80	0
MYOACT	0.13	0.00	-100	0.75	0.00	100	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0
CK (U/L)	177	95	-46.3	26	30	15.4	96	43	-55.2	85	95	11.8	214	226	5.6
LDH (U/L)	206	191	-7.3	210	198	-5.7	214	266	24.3	161	200	24.2	161	177	9.9
ALT (U/L)	18	16	-11.1	15	8	-46.7	24	66	175.0	14	11	-21.4	14	19	35.7
AST (U/L)	17	15	-11.8	17	15	-11.8	16	46	187.5	16	11	-31.3	13	17	30.8
Muscle strength															
Leg press (kg)	78	90	15.4	42	65	54.8	70	80	14.3	67	70	4.5	43	53	23.3
Bench press (kg)	30	32	6.7	20	22	10	30	36	20	14	16	14.3	20	24	20
Muscle function															
TST (reps)	14	15	7.1	11	11	0.00	12	14	16.7	17	21	23.5	14	16	14.3
TUG (s)	8.44	7.93	-6.0	8.72	8.23	-5.6	7.44	6.47	-13.0	5.56	4.87	-12.4	5.65	5.48	-3.0
Aerobic capacity															
VAT (min)	5.0	3.0	-40.0	5.3	7.3	37.7	5.3	5.0	-5.7	5.3	3.0	-43.4	5.3	5.3	0
RCP (min)	11.0	12.0	9.1	10.0	11.3	13	9.3	9.0	-3.2	13.0	9.3	-28.5	13.0	11.0	-15.4
ME (min)	12.0	14.0	16.7	11.3	15.0	32.7	10.3	10.0	-2.9	15.0	15.0	0	13.0	16.0	23.1
VO ₂ (mL/kg/min)	17.0	17.3	1.8	16.0	19.0	18.8	15.0	17.0	13.3	24.0	15.0	-35.7	19.9	24.5	23.1

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CK: creatine phosphokinase; IMACS: International Myositis Assessment & Clinical Studies; LDH: lactate dehydrogenase; ME: maximum effort; MMT: Manual Muscle Testing; MYOACT: Myositis Disease Activity Assessment; RCP: respiratory compensation point; TST: time stand test; TUG: timed up-and-go; VAT: ventilatory anaerobic threefold; VO_{2max}: maximal oxygen uptake. Δ: percentage changes in relation to baseline parameter.

Table 3. Vascular function and structural parameters.

	Patients														
	#1			#2			#3			#4			#5		
	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ	Pre	Post	Δ
SBP (mmHg)	123	106	-13.8	114	105	-79	119	132	10.9	91	92	1.1	127	126	-0.8
DBP (mmHg)	80	60	-15.0	71	58	-18.3	77	94	22.6	63	62	-1.6	80	79	-1.3
PWV (m/s)	7.4	6.4	-13.5	6.1	6.3	3.3	8.5	6.9	-18.8	6.4	6.5	1.1	6.5	7.5	15.4
Basal diameter (mm)	3.2	3.4	6.2	3.1	3.6	16.1	3.4	3.5	2.9	2.7	2.7	0	2.6	2.7	3.8
Hyperemia diameter (mm)	3.6	3.7	2.8	3.4	3.8	11.8	3.7	3.6	-2.7	2.8	3.3	17.9	3.0	2.9	-3.3
FMD (%)	12.7	9.9	-22.0	8.3	4.1	-50.6	10.5	2.1	-80.0	5.4	11.7	116.7	15.3	8.5	-44.4

DBP: diastolic blood pressure; FMD: flow mediated dilatation; PWV: pulse wave velocity; SBP: systolic blood pressure; Δ: percentage changes in relation to baseline parameter.

4. Discussion

To date, this is the first study to evaluate the effect of exercise training on endothelial function and the structural features of the large arterial vessels in patients with SAM. In general, the exercise training led to a decrease in FMD, with inconsistent changes in PWV.

Despite being a small-scale study, the patients were relatively homogenous (only female patients and with low disease activity). Moreover, none of them had overlapping syndromes, diabetes mellitus, uncontrolled systemic arterial hypertension, or heart failure, nor did they use lipid-lowering agents or prednisone > 0.5 mg/kg/day. As all of these parameters could have interfered in the outcomes, we believe we managed to relatively isolate the effects of exercise. Also, the FMD method was proven to be highly reliable, allowing detecting small changes in this parameter as a result of the intervention.

In the present study, the FMD and PWV values at baseline were similar with health individuals from the literature. In contrast, in a previous study, Vincze *et al.* [12] showed a reduction of FMD and increase of PWV values in patients with DM, when compared to a control group. However, in contrast to our study, Vincze *et al.* [12] did not evaluate the clinical and laboratory parameters, nor were the matching criteria described, limiting the authors' conclusions and a direct comparison to our data.

Several studies have shown that exercise training can promote a benign vascular remodeling characterized by changes in basal arterial diameter [30] [31]. In the present study, the basal arterial diameter increased 6.8% after exercise training. Interestingly, one patient had improved endothelial function.

Furthermore, reductions in PWV values were observed in 2 patients, whereas 2 had no changes and 1 had increases in the parameter. Similar findings have been observed in studies that used combined exercise training protocols in these PWV [32]. Particularly, the main changes in PWV are seen in studies with aerobic exercise programs [32]. However, in the present study, combined resistance

training and aerobic training were used. It is evidence of divergent results from the effects of combined training on arterial stiffness, corroborating the present study [33] [34].

Patients with SAM have reduced muscle strength and functional capacity [14] [16] [17] [18] [35]. Previous studies have shown that exercise training has been effective in increasing muscle strength and improving function, which correlates with an increase in quality of life [18] [36]. However, since our patients had a stable disease, there were significant alterations in muscle strength and functional capacity. These factors can be directly related to a possible ceiling effect, characterized by the patients presenting higher values before exercise training, leading to lower values after exercise training. Similar findings were also observed in all ergospyrometer parameters.

Importantly, no changes were observed in the clinical and laboratory parameters after exercise training, nor there were disease relapses or exercise-related adverse events. These findings further support the notion that exercise is well tolerable and safe for patients with SAM [14] [16] [17] [18] [35].

This study has some limitations. First, this is a small-scale study with a low sample size. Second, only women with low disease activity were assessed, therefore the conclusions should not be generalized to patients with different characteristics. Third, as SAM is a rare disease, we were not able to include a non-trained control group, which weakens the cause-and-effect relationships established in this study. Further larger-sample, controlled trials are necessary to confirm the current data.

5. Conclusion

In conclusion, exercise training may not change endothelial function, although this intervention does improve muscle and aerobic conditioning in SAM patients. Also, exercise was well tolerable and safe for all patients.

Funding

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) [#2016/23574-0] to R.G.M; FAPESP [#2016/20371-1] to I.B.P.B; FAPESP [#2017/13109-1] to S.K.S; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo to S.K.S.

Conflicts of Interest

All authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Dalakas, M.C. (2015) Inflammatory Muscle Diseases. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 393-394. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1506827>
- [2] Silverberg, J.I., Kwa, L., Kwa, M.C., Laumann, A.E. and Ardalan, K. (2018) Cardiovascular and Cerebrovascular Comorbidities of Juvenile Dermatomyositis in US Children: An Analysis of the National Inpatient Sample. *Rheumatology*, **57**, 694-702. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex465>

- [3] Lundberg, I.E. (2006) The Heart in Dermatomyositis and Polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*, **45**, 18-21. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel311>
- [4] Corretti, M.C., Anderson, T.J., Benjamin, E.J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M.A., et al. (2002) Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery: A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*, **39**, 257-265. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6)
- [5] O'Rourke, M.F., Staessen, J.A., Vlachopoulos, C., Duprez, D. and Plante, G.E. (2002) Clinical Applications of Arterial Stiffness; Definitions and Reference Values. *American Journal of Hypertension*, **15**, 426-444. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02319-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02319-6)
- [6] Widlansky, M.E., Gokce, N., Keaney, J.F.Jr. and Vita, J.A. (2003) The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, **42**, 1149-1160. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00994-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00994-X)
- [7] Altorkok, N., Wang, Y. and Kahaleh, B. (2014) Endothelial Dysfunction in Systemic Sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*, **26**, 615-620. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000112>
- [8] Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P., Signorello, M.C., Gianturco, L., Stella, D., Boccassini, L., et al. (2014) New Parameters for Identifying Subclinical Atherosclerosis in Patients with Primary Sjogren's Syndrome: A Pilot Study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **32**, 361-368.
- [9] Balci, D.D., Balci, A., Karazincir, S., Ucar, E., Iyigun, U., Yalcin, F., et al. (2009) Increased Carotid Artery Intima-Media Thickness and Impaired Endothelial Function in Psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **23**, 1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02936.x>
- [10] Bordy, R., Totoson, P., Prati, C., Marie, C., Wendling, D. and Demougeot, C. (2018) Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **14**, 404-420. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0022-8>
- [11] Corban, M.T., Duarte-Garcia, A., McBane, R.D., Matteson, E.L., Lerman, L.O. and Lerman, A. (2017) Antiphospholipid Syndrome: Role of Vascular Endothelial Cells and Implications for Risk Stratification and Targeted Therapeutics. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 2317-2330. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.058>
- [12] Vincze, M., Dér, H., Kerekes, G., Szodoray, P., Zeher, M., Dankó, K. and Soltész, P. (2014) Decreased Flow-Mediated Dilatation with Increased Arterial Stiffness and Thickness as Early Signs of Atherosclerosis in Polymyositis and Dermatomyositis Patients. *Clinical Rheumatology*, **33**, 1635-1641. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2561-y>
- [13] de Souza, J.M., de Oliveira, D.S., Perin, L.A., Misse, R.G., Dos Santos, A.M., Gualano, B., et al. (2019) Feasibility, Safety and Efficacy of Exercise Training in Immune-Mediated Necrotising Myopathies: A Quasi-Experimental Prospective Study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **37**, 235-241.
- [14] Alexanderson, H. (2005) Exercise: An Important Component of Treatment in the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Current Rheumatology Reports*, **7**, 115-124. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2561-y>
- [15] Oliveira, D.S., Shinjo, S.K., Silva, M.G., de Sa-Pinto, A.L., Lima, F.R., Roschel, H., et al. (2017) Exercise in Takayasu Arteritis: Effects on Inflammatory and Angiogenic Factors and Disease-Related Symptoms. *Arthritis Care & Research*, **69**, 892-902. <https://doi.org/10.1002/acr.23011>

- [16] Alexanderson, H. (2009) Exercise Effects in Patients with Adult Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Current Opinion in Rheumatology*, **21**, 158-163. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328324e700>
- [17] Mattar, M.A., Gualano, B., Roschel, H., Perandini, L.A., Dassouki, T., Lima, F.R., et al. (2014) Exercise as an Adjuvant Treatment in Persistent Active Polymyositis. *Journal of Clinical Rheumatology*, **20**, 11-15. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000056>
- [18] Mattar, M.A., Gualano, B., Perandini, L.A., Shinjo, S.K., Lima, F.R., Sá-Pinto, A.L., et al. (2014) Safety and Possible Effects of Low-Intensity Resistance Training Associated with Partial Blood Flow Restriction in Polymyositis and Dermatomyositis. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, 473. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0473-5>
- [19] dos Reis-Neto, E.T., da Silva, A.E., Monteiro, C.M., de Camargo, L.M. and Sato, E.I. (2013) Supervised Physical Exercise Improves Endothelial Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, **52**, 2187-2195. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket283>
- [20] Metsios, G.S., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Veldhuijzen van Zanten, J.J., Nightingale, P., Sandoo, A., Dimitroulas, T., et al. (2014) Individualised Exercise Improves Endothelial Function in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 748-751. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203291>
- [21] Lundberg, I.E., Tjärnlund, A., Bottai, M., Werth, V.P., Pilkinson, C., de Visser, M., et al., International Myositis Classification Criteria Project Consortium, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland) (2017) 2017 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 2271-2282. <https://doi.org/10.1002/art.40320>
- [22] Jones, C.J., Rikli, R.E. and Beam, W.C. (1999) A 30-s Chair-Stand Test as a Measure of Lower Body Strength in Community-Residing Older Adults. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, **70**, 113-119. <https://doi.org/10.1080/02701367.1999.10608028>
- [23] Podsiadlo, D. and Richardson, S. (1991) The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, **39**, 142-148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
- [24] Brown, L.E. and Weir, J.P. (2001) ASEP: Procedures Recommendation L: Accurate Assessment of Muscular Strength and Power. *Journal of Exercise Physiology*, **4**, 1-21.
- [25] Rider, L.G., Koziol, D. and Giannini, E.H. (2010) Validation of Manual Muscles for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, **62**, 465-472. <https://doi.org/10.1002/acr.20035>
- [26] Isenberg, D.A., Allen, E. and Farewell, V. (2004) 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. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg427>
- [27] Rider, L.G., Feldman, B.M., Perez, M.D., Rennebohm, R.M., Lindsley, C.B., Zemel, L.S., et al. (1997) Development of Validated Disease Activity and Damage Indices for the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies: I. Physician, Parent, and Patient Global Assessments. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis & Rheumatology*, **40**, 1976-1983.

<https://doi.org/10.1002/art.1780401109>

- [28] Miller, F.W., Rider, L.G., Chung, Y.L., Cooper, R., Danko, K., Farewell, V., et al. (2001) International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group. Proposed Preliminary Core Set Measures for Disease Outcome Assessment in Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheumatology (Oxford)*, **40**, 1262-1273. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.11.1262>
- [29] Fries, J.F., Spitz, P.W. and Young, D.Y. (1982) The Dimensions of Health Outcomes: The Health Assessment Questionnaire, Disability and Pain Scales. *The Journal of Rheumatology*, **9**, 789-793.
- [30] Newcomer, S.C., Thijssen, D.H. and Green, D.J. (2011) Effects of Exercise on Endothelium and Endothelium/Smooth Muscle Cross Talk: Role of Exercise-Induced Hemodynamics. *Journal of Applied Physiology*, **111**, 311-320. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00033.2011>
- [31] Tuttle, J.L., Nachreiner, R.D., Bhuller, A.S., Condict, K.W., Connors, B.A., Herring, B.P., et al. (2001) Shear Level Influences Resistance Artery Remodeling: Wall Dimensions, Cell Density, and eNOS Expression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **281**, H1380-H1389. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1380>
- [32] Ashor, A.W., Lara, J., Siervo, M., Celis-Morales, C. and Mathers, J.C. (2014) Effects of Exercise Modalities on Arterial Stiffness and Wave Reflection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, **9**, e110034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110034>
- [33] Ho, S.S., Radavelli-Bagatini, S., Dhaliwal, S.S., Hills, A.P. and Pal, S. (2012) Resistance, Aerobic, and Combination Training on Vascular Function in Overweight and Obese Adults. *The Journal of Clinical Hypertension*, **14**, 848-854. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00700.x>
- [34] Okamoto, T., Masuhara, M. and Ikuta, K. (2007) Combined Aerobic and Resistance Training and Vascular Function: Effect of Aerobic Exercise before and after Resistance Training. *Journal of Applied Physiology*, **103**, 1655-1661. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00327.2007>
- [35] Oliveira, D.S., Misse, R.G., Lima, F.R. and Shinjo, S.K. (2018) Physical Exercise among Patients with Systemic Autoimmune Myopathies. *Advances in Rheumatology*, **58**, 5. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0004-1>
- [36] Poulsen, K.B., Alexanderson, H., Dalgard, C., Jacobsen, S., Weile, L. and Diederichsen, L.P. (2017) Quality of Life Correlates with Muscle Strength in Patients with Dermato- or Polymyositis. *Clinical Rheumatology*, **36**, 2289-2295. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3706-6>



Rafael Giovane Missé <rafael.gmisse@fm.usp.br>

Fwd: Confirmation of your submission to Advances in Rheumatology - ADRH-D-19-00113

1 mensagem

Samuel Katsuyuki Shinjo <samuel.shinjo@gmail.com>

Para: Rafael Giovane Missé <rafael.gmisse@fm.usp.br>

19 de julho de 2019 16:36

----- Forwarded message -----

De: **Advances in Rheumatology Editorial Office** <em@editorialmanager.com>

Date: sex, 19 de jul de 2019 às 14:15

Subject: Confirmation of your submission to Advances in Rheumatology - ADRH-D-19-00113

ADRH-D-19-00113

Functional and structural arterial vessel features of female patients with stable dermatomyositis and antisynthetase syndrome

Rafael Giovani Misso; Isabela Bruna Pires Borges; Valeria Aparecida Costa Hong; Luiz Aparecido Bortolotto; Samuel Katsuyuki Shinjo, Ph.D., M.D.

Advances in Rheumatology

Dear Dr Shinjo,

Thank you for submitting your manuscript 'Functional and structural arterial vessel features of female patients with stable dermatomyositis and antisynthetase syndrome' to Advances in Rheumatology.

The submission id is: ADRH-D-19-00113

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<https://www.editorialmanager.com/adrh/>

If you have forgotten your username or password please use the "Send Login Details" link to get your login information. For security reasons, your password will be reset.

Best wishes,
Editorial Office
Advances in Rheumatology
<http://advancesinrheumatology.biomedcentral.com>