**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

LUCAS RAVAGNANI SILVA

**Caracterização clínica da mialgia, fadiga e câibra nos pacientes com
intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da USP, para
o título de Mestre em Ciências da Saúde.

**RIBEIRÃO PRETO - SP
2019**

LUCAS RAVAGNANI SILVA

Caracterização clínica da mialgia, fadiga e câibra nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial

**Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre
em Ciências da Saúde.**

Área de concentração: Neurologia

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cláudia
Ferreira da Rosa Sobreira.**

Versão corrigida

RIBEIRÃO PRETO – SP

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Silva, Lucas Ravagnani

Caracterização clínica da mialgia, fadiga e câibra nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial.

Ribeirão Preto, 2019.

102 p. : il. ; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira

1. Intolerância ao exercício, 2. Mialgia, 3. Fadiga, 4. Câibras, 5. Deleções múltiplas do DNA mitocondrial.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Silva, Lucas Ravagnani

Caracterização clínica da mialgia, fadiga e câibra nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial.

Dissertação de Mestrado apresentada
à Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof(a).Dr(a)._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof(a).Dr(a)._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof(a).Dr(a)._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Aos pacientes, os quais confiam suas vidas aos nossos cuidados, permitem ampliar nossos conhecimentos e fortalecem as relações humanas.

AGRADECIMENTOS

À Professora Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira, pela confiança, dedicação e encorajamento neste caminho do conhecimento humano e profissional.

À minha amada mãe Silvana, pela oportunidade da vida, exemplo a ser seguido e o apoio em toda a minha trajetória e à minha avó pelo cuidado e amor de mãe.

Ao meu pai, que mesmo em outra esfera, está sempre presente em meus pensamentos.

À Gabriela, minha esposa querida, amor da minha vida, cuja presença me eleva, ensina e desperta sentimentos que vão além do limite de qualquer palavra.

À minha filha Catarina, expressão de alegria e ternura, uma benção colocada em meus braços que ilumina os meus dias.

Às minhas irmãs Paula e Mariana, pela companhia nessa jornada.

Ao Antônio e Regiane, pais de alma, pelo apoio, confiança e inspiração.

À minha Sogra Sandra e meu Sogro Paulo, pelo acolhimento amoroso.

Aos Mestres Professores Wilson Marques Jr., Amilton A Barreira e Vanessa Daccach Marques que muito contribuíram para a minha formação.

Aos amigos Lucas P. Clementino, Roberto Waldesmand, Luiza Barretto e Isaac Holanda, companheiros de jornada, pessoas queridas, com as quais divido descobertas, estudos, desafios e momentos de descontração.

Aos amigos de residência, Marília Graner, Winnie Blasque, Natália Oliveira, Natália Novato, Larissy Lima, Ana Paula Berttolo, Drielle Sales, Diego Pinheiro, Marcel Maduro, cujo significado se resume a simplesmente família.

Aos amigos do grupo da Neuromuscular André Clérison J Santos, Pedro José Tomaselli, Camila de Aquino Cruz, Carolina Lavigne Moreira, Patrícia Toscano B L Onofre, Patrícia G Bastos, Charles M Lourenço pelo apoio nesta jornada acadêmica.

Agradecimento especial à Sílvia H. Andrião Escarso que fez as avaliações moleculares que permitiram desenvolver este trabalho.

RESUMO

SILVA, L.R. **Caracterização clínica da mialgia, fadiga e câibra nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial.** 2019. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUÇÃO: Intolerância ao exercício é a incapacidade de desempenhar atividade física normal, com o surgimento de mialgia e/ou fadiga precoce, mesmo em resposta a exercícios relativamente leves. É um sintoma que leva à incapacidade física e comprometimento das atividades laborais e sociais. Indivíduos com intolerância ao exercício têm sido frequentemente identificados em nosso serviço de doenças neuromusculares e, em investigação complementar, evidenciou-se um grupo de pacientes com deleções múltiplas do DNA mitocondrial (mtDNA), permitindo a abertura de novos caminhos para um entendimento mais amplo da relação entre tal sintoma e a função mitocondrial. **OBJETIVOS:** Caracterizar os sintomas mialgia, fadiga e câibra em pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA através de um questionário desenvolvido em nosso serviço e aperfeiçoado para esse fim; comparar os achados nos subgrupos de pacientes, classificados de acordo com as características das deleções múltiplas e com o grupo controle saudável; avaliar a reprodutibilidade das respostas ao referido questionário. **MÉTODO:** Foram incluídos 29 pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA, em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares (ANEM) do HC-FMRP-USP, os quais foram subdivididos em quatro grupos de acordo com o padrão de bandas múltiplas do mtDNA, classificadas por avaliação visual: 9 indivíduos com bandas múltiplas contínuas bem marcadas (1a), 11 com bandas múltiplas contínuas sutis (1b), 6 com bandas múltiplas esparsas bem marcadas (2a) e 3 com bandas múltiplas esparsas sutis (2b). O grupo controle foi constituído por 29 indivíduos saudáveis, pareados com os pacientes por idade e gênero. Além dos dados clínico-laboratoriais, foram aplicados o Questionário para caracterização de mialgia, fadiga e câibra (QMFC) e as escalas de mensuração da dor - Pequeno Questionário sobre Dor (BPI) - e da fadiga - Escala de Gravidade de Fadiga (FSS). Análise estatística consistiu da avaliação da reprodutibilidade intra-avaliador dos instrumentos através do coeficiente de correlação intraclassa (CCI); da comparação entre os grupos, através dos testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para as variáveis quantitativas discretas contínuas e qualitativas ordinais e do teste qui-quadrado para variáveis qualitativas nominais. **RESULTADOS:** A reprodutibilidade intraobservador do questionário QMFC e das escalas BPI e FSS foi muito boa, apresentando CCI > 0,9 para a maioria das respostas; as respostas descritivas apresentaram concordância de no mínimo 83%. Observou-se predomínio de mulheres (79%) entre os pacientes, além do acometimento de indivíduos em idade produtiva, com idade de início da doença entre 18 e 62 anos. Há alta frequência dos sintomas de mialgia (n=26, 90%), fadiga (n=27 e 93%) e câibras (n=20, 69%) nesses pacientes, principalmente a mialgia como o sintoma inicial (n=20, 69%) e de maior importância (n=15, 58%) para a maioria. Observa-se evolução para dor muscular multifocal ou difusa na maioria dos pacientes (n=17, 65%). Além do esforço físico, outros fatores desencadeiam fadiga e mialgia,

como estresse emocional (n=8, 31% e n=10, 37%, respectivamente) e jejum (n=6, 23% e n=8, 30%, respectivamente). No contexto da intolerância ao exercício, a mialgia e as câibras tendem a ser mais incidentes com a atividade física mais prolongada, enquanto que a fadiga, com a atividade física mais precoce. O repouso demonstrou-se de fundamental importância para alívio dos sintomas (n=26, 90%). O escore da escala do BPI apresentou média 27 ± 10 (0 a 40) e do FSS apresentou média 55 ± 6 (9 a 63) mostraram uma repercussão negativa desses sintomas nas atividades de vida diária dos pacientes. No escore da escala FSS e intensidade da fadiga pela escala numérica, houve diferenças significativas entre o grupo de bandas bem marcadas em relação ao de bandas sutis ($p=0,022$ e $p=0,008$) e quando comparado os quatro subgrupos, os pacientes do subgrupo 2b apresentaram menor escore da escala FSS ($p=0,04$) e menor média na intensidade da fadiga na escala numérica ($p=0,02$). Os demais parâmetros foram semelhantes entre os subgrupos. Na investigação laboratorial, muitos pacientes não apresentaram anormalidades significativas, inclusive na análise da função mitocondrial com lactato de esforço e ensaios enzimáticos da cadeia respiratória. **CONCLUSÕES:** o presente estudo abre uma perspectiva de um olhar diferenciado para pacientes com intolerância ao exercício, sintoma muitas vezes negligenciado na prática clínica. O questionário para caracterização clínica de mialgia, fadiga e câibras mostrou ser um instrumento reprodutível de anamnese dirigida, com aplicação clínica para esse grupo de pacientes, uma vez que tais sintomas são prevalentes neste contexto de intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA. A classificação das bandas das deleções múltiplas do mtDNA, apresentadas no trabalho, refletiram de forma significativa a gravidade da fadiga, tendendo a representar, de certa forma, a gravidade da disfunção mitocondrial e consequentemente a gravidade desse sintoma.

Palavras-chave: Intolerância ao exercício, mialgia, fadiga, câibra e deleções múltiplas do DNA mitocondrial.

ABSTRACT

Silva, L.R. **Clinical characterization of myalgia, fatigue and cramp in patients with exercise intolerance and multiple mitochondrial DNA deletions**. 2019. Dissertation (Master degree) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2019.

INTRODUCTION: Exercise intolerance is an inability to perform normal physical activity, with the appearance of myalgia and/or early fatigue, even when performing relatively mild exercise. Exercise intolerance is a symptom that leads to physical incapacity and undermine work and social activities. The identification of exercise intolerance has become more frequent in patients treated at the Ambulatory of Neuromuscular Diseases (ANEM - Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – HCFMRP-USP). Other studies indicate that a group of these patients has multiple mitochondrial DNA (mtDNA) deletions, creating space for investigations about the relationship between this symptom and the mitochondrial function. **OBJECTIVES:** This study aims to characterize the symptoms of fatigue, myalgia and cramps in patients with exercise intolerance and multiple mtDNA deletions through a questionnaire developed in our service and improved for this purpose; to compare the results among subgroups of patients (classified according to the multiple deletions characteristics), and among the subgroups and the healthy control group; to evaluate the reproducibility of the answers to the questionnaire. **METHOD:** The participants were twenty-nine patients with exercise intolerance and multiple mtDNA deletions in treatment at the ANEM (HCFMRP-USP), which were divided into four groups according to the multiple band pattern of the mtDNA (classified by visual evaluation): *subgroup 1a* - 9 patients with strong bands in a continuous pattern; *subgroup 1b* - 11 patients with subtle band in a continuous pattern; *subgroup 2a* - 6 patients with multiple strong bands in a sparse pattern; *subgroup 2b* - 3 patients with subtle bands in a sparse pattern. The control group consisted of 29 healthy individuals, paired with the patients by age and gender. In addition to the clinical-laboratorial data, were applied the Questionnaire to characterize myalgia, fatigue and cramp and two scales: Brief Pain Inventory and Severity Scale of Fatigue. The statistical evaluation consisted of evaluating the intra-instrument reproducibility of the instruments through the intraclass correlation coefficient (ICC); the group comparison through non-parametrical tests of Mann-Whitney and Kuskall-Wallis for continuous discrete quantitative variables and ordinal qualitative variables, and chi-square test for nominal qualitative variables. **RESULTS:** The intraobserver reproducibility of the QMFC questionnaire and the BPI and FSS scales was very good, presenting CCI > 0.9 for the majority of the answers; descriptive responses agreed at least 83%. A predominance of women (79%) was observed among the patients. Also, patients were affected during the productive period of life, with age of onset of the disease between 18 and 62 years. There was a high frequency of myalgia (n = 26, 90%), fatigue (n = 27 and 93%) and cramps (n = 20, 69%), especially myalgia as the initial symptom (n = 20, 69%) and of greater importance (n = 15, 58%) for the majority. Progression to diffuse or multifocal myalgia was observed in most patients (n = 17, 65%). In addition to physical effort, other factors triggered fatigue and myalgia, such as emotional stress (n = 8, 31% and n = 10, 37%, respectively), and fasting (n = 6, 23%, and n = 8, 30% respectively). In the context of exercise intolerance, myalgia

and cramps tend to be more incident when associated with a longer physical activity, whereas fatigue was associated with an earlier physical activity. Resting was of fundamental importance for the relief of the symptoms (n = 26, 90%). The BPI scale score averaged 27 ± 10 (0 to 40) and the FSS score averaged 55 ± 6 (9 to 63) showed a negative repercussion in the daily life activities of the patients. In the FSS scale and fatigue intensity on the numerical scale, there was a statistically significant difference between the group strong bands in relation to the group subtle bands ($p = 0.022$ and $p = 0.008$) and comparatively among subgroups, patients of subgroup 2b presented the lower score for the FSS scale ($p = 0.04$) and lower fatigue intensity on the numerical scale ($p = 0.02$). The other parameters were similar among subgroups. In laboratory investigation, many patients did not present significant abnormalities, including the analysis of mitochondrial function with effort lactate and enzyme assay study of the respiratory chain. **CONCLUSIONS:** the present study opens the perspective for a new approach with patients with intolerance to exercise, a symptom that is often neglected in clinical practice. The questionnaire for the clinical characterization of myalgia, fatigue and cramps are a reproducible device of directed anamnesis, with clinical application for this group of patients, since these symptoms are prevalent in the context of exercise intolerance and multiple mtDNA deletions. The classification of bands on multiple mtDNA deletions presented in this study significantly reflects the severity associated with fatigue, tending to represent, to a certain extent, the severity of the mitochondrial dysfunction and consequently the severity of this symptom.

Key words: Exercise intolerance, myalgia, fatigue, cramp and multiple mitochondrial DNA deletions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Organização do mtDNA humano, indicando algumas mutações patogênicas e uma deleção frequentemente observada (deleção comum).....	29
Figura 2: Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo	34
Figura 3: Exemplos de padrões de bandas múltiplas	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP - Adenosina difosfato
ANEM - Ambulatório de Doenças Neuromusculares
ATP - Adenosina trifosfato
BPI - *Brief Pain Inventory* ou Pequeno Questionário sobre Dor
CAT - ciclo dos ácidos tricarboxílicos
CK - creatina quinase
COX - Citocromo c oxidase
DNA - Ácido desoxirribonucleico
DP - desvio padrão
DSM-5 - Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição.
ENMG – Eletroneuromiografia
fibras COX negativas - Fibras com atividade da citocromo c oxidase ausente
FSS - *Fatigue Severity Scale* ou Escala de Gravidade da Fadiga
HC-FMRP-USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
MRC - *Medical Research Council*
mtDNA - Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
n - número de indivíduos
NADH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido
nDNA - Ácido desoxirribonucleico nuclear
PCR - Reação em cadeia da polimerase
QMFC – Questionário de mialgia, fadiga e câibra
RNA - Ácido ribonucleico
RRF - *ragged red fibers* ou Fibras vermelhas rasgadas
SCID-5 - *Structured Clinical Interview for DSM-5* ou Entrevista Clínica Estruturada para DSM-5
SDH - Succinato desidrogenase
TSH - Hormônio tireoestimulante
VAS – *visual analogue scale* ou escala visual analógica
VO₂max - consumo máximo de oxigênio
VCO₂max - consumo máximo de dióxido de carbono

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Análise de reprodutibilidade entre os diferentes momentos da aplicação do questionário para caracterização da mialgia, fadiga e câibras para os pacientes.....	40
Tabela 2: Análise de reprodutibilidade entre os diferentes momentos da aplicação do Pequeno Questionário sobre Dor (BPI).....	42
Tabela 3: Análise de reprodutibilidade entre os diferentes momentos da aplicação da Escala de Gravidade de Fadiga (FSS) para os pacientes.....	43
Tabela 4: Dados demográficos, idade de início da doença e tempo de evolução da doença.....	45
Tabela 5: Comorbidades.....	47
Tabela 6: Outras dores.....	47
Tabela 7: Força muscular na escala MRC.....	48
Tabela 8: Sintomas iniciais.....	49
Tabela 9: Queixa principal.....	49
Tabela 10: Percentuais de pacientes que apresentam mialgia, fadiga e câibra em cada grupo.....	49
Tabela 11: Combinação de mialgia, fadiga e câibra para cada grupo	50
Tabela 12: Frequências e percentuais das respostas para mialgia.....	53
Tabela 13: Frequências e percentuais das respostas para fadiga.....	56
Tabela 14: Frequências e percentuais das respostas para câibras.....	58
Tabela 15: Mudança do padrão da localização da mialgia.....	61
Tabela 16: Mudança do padrão da localização das câibras.....	61
Tabela 17: Quantificação da intensidade da mialgia e da fadiga pela escala numérica.....	62
Tabela 18: Quantificação da mialgia através do Pequeno Questionário sobre Dor.....	62
Tabela 19: Quantificação da fadiga através da Escala de Gravidade da Fadiga.....	63
Tabela 20: Achados eletroneuromiográficos.....	64
Tabela 21: Valores das dosagens séricas da enzima CK em U/L.....	64
Tabela 22: Quantidade de pacientes que apresentaram ao menos uma Dosagem de CK e lactato de esforço aumentadas.....	65

Tabela 23: Quantidade de pacientes que apresentaram todas as dosagens de CK e lactato de esforço sempre aumentadas.....	65
Tabela 24: Valores das dosagens séricas de lactato em mmol/L.....	66
Tabela 25: Ensaio enzimático da cadeia respiratória em homogeneizados de músculo.....	67

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	23
1.1	Sintomas	23
1.2	Causas	25
1.3	Intolerância ao exercício por deleções múltiplas do DNA Mitochondrial.....	26
1.3.1	Mitocôndria	27
1.3.2	DNA mitocondrial	28
1.3.3	Deleções múltiplas do DNA mitocondrial	29
1.3.4	Intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA	30
2	HIPÓTESE DO ESTUDO	32
3	JUSTIFICATIVA	32
4	OBJETIVOS	33
4.1	Objetivo geral	33
4.2	Objetivos específicos	33
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
5.1	Desenho do estudo	33
5.2	Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa	33
5.3	Casuística	34
5.4	Coleta de dados	35
5.5	Instrumentos	36
5.5.1	Questionário para caracterização de mialgia, fadiga e câibra.....	36
5.5.2	Pequeno Questionário sobre Dor (BPI)	37
5.5.3	Escala de Gravidade da Fadiga (FSS)	37
5.5.4	Entrevistas clínicas estruturadas para o diagnóstico clínico de transtorno de ansiedade generalizada atual e episódio depressivo maior atual do DSM-5 (SCID-5).....	38
5.6	Análise estatística	39

6	RESULTADOS.....	39
6.1	Análise de reprodutibilidade.....	39
6.2	Caracterização dos grupos.....	44
6.3	Caracterização clínica do grupo controle.....	45
6.4	Caracterização clínica dos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA.....	45
6.5	Caracterização da mialgia, fadiga e câibras dos pacientes.....	48
6.6	Caracterização laboratorial dos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA.....	63
7.	DISCUSSÃO	68
8.	CONCLUSÃO.....	73
	REFERÊNCIAS	74
	ANEXOS	80

1. INTRODUÇÃO

Intolerância ao exercício é o termo encontrado na literatura médica para definir a incapacidade de desempenhar uma atividade ou exercício físico normalmente, com o surgimento de mialgia e/ou fadiga, mesmo em resposta a esforços relativamente leves, como tomar banho ou petear os cabelos (FLAHERTY *et al.*, 2001; FINSTERER; DRORY, 2016). Em geral vem acompanhada de sensação de fraqueza nos músculos exercitados e ocasionalmente é associada à rabdomiólise. Fisiologicamente, a intolerância ao exercício é caracterizada por redução do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), ou seja, da capacidade aeróbica máxima, com produção excessiva de dióxido de carbono (VCO_2), aumento da percepção do esforço e uma resposta circulatória hiperdinâmica em uma determinada intensidade de exercício (TARNOPOLSKY, 2005).

1.1 Sintomas

Os principais sintomas associados à intolerância ao exercício são a mialgia e a fadiga, podendo eventualmente ocorrer câibras.

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain-IASP*), a dor corresponde a uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tissular potencial ou real ou descrita de acordo com esse dano (BONICA, 1990). A dor pode ser aguda ou crônica. Define-se como dor crônica, aquela com duração superior a três meses; é uma condição difícil de se tratar e pode afetar significativamente a funcionalidade e a qualidade de vida, sendo dessa forma um problema de saúde mundial (SMITH *et al.*, 2001).

A dor muscular, ou mialgia, também pode ser aguda ou crônica e quanto à fisiologia, ter sua origem a partir de estímulos mecânicos, alterações metabólicas, eventos isquêmicos, processos inflamatórios ou contato com substâncias químicas que ativam os nociceptores e canais iônicos. Os canais iônicos geram correntes de despolarização em resposta ao estímulo nocivo, ocorrendo a condução do estímulo por meio de fibras não mielinizadas (fibras C) ou pouco mielinizadas (fibras A-delta) (LAYZER, 1994; WAHEED; PESTRONK, 2004).

A mialgia pode estar presente tanto em indivíduos normais, após uma atividade física intensa que leva ao rompimento de fibras musculares e liberação de substâncias capazes de provocar dor (DEVRIES; TARNOPOLSKY, 2008), quanto em doenças.

Dores musculares agudas e crônicas são achados frequentes nas doenças musculares. Em uma série de casos de miopatias hereditárias, a prevalência de dor crônica foi de 67%, sendo a mialgia observada em 91% dos que apresentavam dor (DELORME, 2004). Dentre as doenças musculares, estudos têm mostrado que doenças do metabolismo energético frequentemente cursam com mialgia (WAHEED; PESTRONK, 2004). De fato, estudo realizado em nosso serviço também evidenciou elevada ocorrência de mialgia em pacientes com miopatia de diversas etiologias, sendo o grupo de miopatias metabólicas um dos que apresentou maior frequência desse sintoma (TRINDADE *et al.*, 2015).

Para avaliação desses pacientes, tem-se utilizado de instrumentos unidimensionais que avaliam a gravidade ou a intensidade da dor (escalas Numérica, Verbal, Facial de Dor e a Escala Analógica Visual) e instrumentos multidimensionais, os quais avaliam a interferência da dor em diversos aspectos da vida do indivíduo: sensoriais, afetivos, fisiológicos, comportamentais, entre outros. Exemplos de instrumentos multidimensionais são: Questionário de Dor de McGill e o Inventário Breve da Dor de Wisconsin e Pequeno Questionário sobre Dor (BPI), sendo estes três validados para uso em pacientes brasileiros com miopatia (FALEIROS SOUSA, 2002; TOLEDO *et al.*, 2013)

Fadiga é também um sintoma inespecífico, e pode ser definida no contexto físico como a impossibilidade de manter a força muscular inicial durante ou após a realização da atividade (PAVAN *et al.*, 2006; KENT-BRAUN, 1999; ALLEN, 2004; FINSTERER; MAHJOUR, 2014). Por outro lado, no contexto mental, a percepção de fadiga é usualmente descrita como sensação de cansaço físico profundo, perda de energia ou mesmo sensação de exaustão (Krupp *et al.*, 1996; KLUGER *et al.*, 2013). Pesquisadores do exercício definem fadiga como "comprometimento do desempenho muscular induzido pelo exercício" (KNICKER *et al.*, 2011). Ela pode ser fisiológica ou patológica, quando a fadiga sentida é desproporcional ao exercício executado. Estudos têm mostrado que fadiga é muito comum em doenças crônicas e em especial em doenças neurológicas, dentre as

quais as doenças neuromusculares, além de ser considerada um dos sintomas mais incapacitantes (KLUGER *et al.*, 2013).

Estudo realizado em nosso serviço também evidenciou elevada ocorrência de fadiga em pacientes com miopatia de diversas etiologias, sendo o grupo de miopatias metabólicas um dos que apresentou maior frequência desse sintoma (TRINDADE *et al.*, 2015).

Cãibras são definidas como contrações súbitas, involuntárias e dolorosas (MINETTO, 2013). As cãibras podem estar presentes em diversas situações, ocorrendo tanto em indivíduos normais, sem causa aparente ou durante a contração intensa e prolongada durante um exercício, comumente denominadas como cãibras musculares associadas ao exercício (MILLER *et al.*, 2005). No contexto patológico, elas estão presentes em doenças do neurônio motor inferior, distúrbios metabólicos, desidratação, uso de medicamentos, distúrbios hereditários e em doenças autoimunes com produção de anticorpos contra canais de potássio voltagem dependente (MILLER *et al.*, 2010).

As cãibras também estão presentes em pacientes com miopatia, no entanto, são raros os estudos conduzidos sobre esse sintoma nas miopatias e as repercussões na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que ela afeta negativamente diversos aspectos, como atividade física, sono, função cognitiva, humor e desempenho sexual (GRAHAM *et al.*, 2011; FINE, 2011). Estudo realizado em nosso serviço evidenciou elevada ocorrência de cãibras em pacientes com miopatia de diversas etiologias, sendo o grupo de miopatias metabólicas um dos que apresentou maior frequência desse sintoma (TRINDADE *et al.*, 2015).

No contexto da intolerância ao exercício, fadiga e mialgia apresentam relação com a atividade física. Tais sintomas levam a grande incapacidade física e comprometimento das atividades de vida diária, laborais e sociais, resultando em grande impacto para a vida do indivíduo acometido e também na capacidade produtiva e no custo para o Estado (SOBREIRA *et al.*, 2003; MANCUSO *et al.*, 2012).

1.2 Causas

A intolerância ao exercício pode ocorrer em diversas doenças, dentre as quais podemos citar anemia, distúrbios hidroeletrolíticos, cardiopatias,

pneumopatias, assim como doenças do sistema nervoso periférico ou central. Em várias dessas afecções, a intolerância ao exercício é parte de um complexo de sintomas. Por outro lado, em situações particulares, a intolerância ao exercício pode ser o único ou principal sintoma, resultando em um quadro clínico inespecífico. Nessas situações, é importante considerar que o prejuízo da capacidade de exercer uma atividade física pode ser devido a uma falha no fornecimento de ATP para o músculo, como ocorre nas doenças do metabolismo energético (VAN ADEL; TARNOPOLSKY, 2009).

De fato, em serviços especializados em doenças neuromusculares, a intolerância ao exercício é uma queixa muito frequente e tem sido um sintoma comum a várias miopatias, incluindo as miopatias metabólicas (SOBREIRA *et al.*, 2003; DELORME *et al.*, 2004).

Esse grande grupo de doenças pode decorrer de causas adquiridas, como a toxicidade a algumas drogas, ou hereditárias, como as deficiências enzimáticas das vias glicolíticas ou glicogenolíticas (ex. deficiência de miofosforilase, deficiência de fosforilase *b* quinase e deficiência da fosfofrutoquinase), ou do metabolismo mitocondrial (ex. defeitos da fosforilação oxidativa, da oxidação dos ácidos graxos, deficiência de carnitina palmitoil transferase, deficiência de carnitina) (TAIVASSALO *et al.*, 2000, TARNOPOLSKY *et al.*, 2003).

As doenças mitocondriais da cadeia respiratória/fosforilação oxidativa ocorrem como consequência de mutações primárias do ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial (mtDNA) ou por mutações do DNA nuclear (nDNA), e a intolerância ao exercício pode ser a única manifestação ou fazer parte de quadros multissistêmicos (SOBREIRA *et al.*, 1997; KEIGHTLEY *et al.*, 2000; MANCUSO *et al.*, 2012).

Em um estudo realizado em nosso serviço, 58% dos pacientes com intolerância ao exercício apresentavam algum sinal de disfunção mitocondrial, sendo que em um subgrupo foram observadas deleções múltiplas do mtDNA (CARVALHO, 2012).

1.3 Intolerância ao exercício por deleções múltiplas do DNA mitocondrial

Na literatura científica, há um único estudo demonstrando a relação de intolerância ao exercício como sintoma isolado e deleções múltiplas do mtDNA

(OHNO *et al.*, 1991). No entanto, em uma investigação realizada em nosso serviço, cerca de 30% dos pacientes com intolerância ao exercício apresentavam deleções múltiplas do mtDNA (CARVALHO, 2012).

Para melhor compreensão desta associação, será descrito um breve resumo sobre a mitocôndria e suas funções, sobre o mtDNA e os processos que podem levar à sua instabilidade com a consequente ocorrência de deleções múltiplas, além do conhecimento atual sobre deleções múltiplas do mtDNA associadas à intolerância ao exercício.

1.3.1 Mitocôndria

A mitocôndria é uma organela citoplasmática e, de acordo com a teoria da endossimbiose, há aproximadamente dois bilhões de anos, houve uma simbiose de uma célula eucariótica primordial, a qual não tinha habilidade em utilizar metabolicamente o oxigênio, com uma bactéria aeróbica proporcionando o metabolismo aeróbico à célula (ZIMORSKI *et al.*, 2014). A mitocôndria é constituída de uma membrana externa, o espaço intermembranas, uma membrana interna e a matriz mitocondrial. A membrana mitocondrial externa é lisa, envolve toda a organela e é constituída por uma mistura fosfolipídios e proteínas similar à da membrana plasmática das células eucarióticas e contém porinas, o que a torna relativamente permeável às moléculas do citosol. Já a membrana mitocondrial interna delimita externamente o espaço intermembranas e internamente a matriz mitocondrial, é pregueada, o que aumenta a área capaz de produzir ATP, pois contém proteínas da cadeia respiratória, a ATP sintase, proteínas de transporte, proteínas de fusão e de fissão, além do fosfolípido cardiolipina. A matriz mitocondrial é o espaço limitado pela membrana interna e nela contém o complexo da piruvato desidrogenase, as enzimas do ciclo dos ácidos tricarboxílicos (CAT), da β -oxidação de ácidos graxos, algumas enzimas que realizam a oxidação dos aminoácidos, além de ribossomos, DNA e metabólitos (DIMAURO; SCHON, 2003).

Uma das principais funções da mitocôndria é a produção de energia para a célula através da oxidação de açúcares, gordura e proteínas.

Os açúcares entram na mitocôndria como piruvato, após o processo de glicólise no citosol, sendo convertidos em acetil-CoA pela piruvato desidrogenase. Os ácidos graxos também são convertidos em acetil-CoA pela β -

oxidação, assim como aminoácidos que são catabolizados por enzimas que os convertem em piruvato, acetil-CoA ou em intermediários específicos do CAT. No CAT as moléculas de acetil-CoA são reduzidas para a produção de elétrons, que são carregados pelas formas reduzidas do dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADH) e dinucleotídeo de flavina e adenina (FADH₂) para a cadeia respiratória.

A cadeia respiratória é composta por quatro complexos enzimáticos (complexos I, II, III e IV) e dois pequenos carreadores móveis de elétrons (coenzima Q10 e o citocromo c) que, associados à enzima ATP sintase (complexo V), realizam o processo de fosforilação oxidativa (OXPHOS) nas cristas da membrana interna mitocondrial. Esse sistema é composto por aproximadamente 85 subunidades polipeptídicas. A via final comum da produção de ATP (OXPHOS) inicia-se com o transporte de elétrons através da cadeia respiratória, além do bombeamento de prótons criando um gradiente eletroquímico entre o espaço intermembranas e a matriz mitocondrial (MITCHELL, 1961). O processo OXPHOS termina com o retorno dos prótons à matriz mitocondrial através da enzima ATP sintase (complexo V, 16 subunidades), durante o qual há síntese de ATP a partir de ADP e fosfato inorgânico (Pi) (OSELLAME, *et al.*, 2012; FRIEDMAN; NUNNARI, 2014).

1.3.2 DNA mitocondrial

A mitocôndria é a única organela celular que contém seu próprio DNA, que fica localizado na matriz mitocondrial. O genoma mitocondrial humano é uma molécula de DNA de dupla fita circular fechada, relativamente compacta, contendo cerca de 16569 pares de bases (ANDREWS *et al.*, 1999). Os 37 genes presentes codificam 13 RNAs mensageiros, 22 RNAs transportadores e 2 RNAs ribossômicos (Figura 1). Todos os 13 polipeptídeos codificados pelos RNAs mensageiros codificam as seguintes subunidades das proteínas da cadeia respiratória: 7 são subunidades do complexo I (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 e ND6), 1 subunidade do complexo III (citocromo *b*), 3 subunidades do complexo IV (COXI, COXII e COXIII) e 2 subunidades da ATP sintase (ATP sintase 6 e 8) (ANDERSON *et al.*, 1981; ZEVIANI *et al.*, 1989).

Figura 1: Organização do mtDNA humano, indicando algumas mutações patogênicas e uma deleção frequentemente observada (deleção comum). LHON: Leber's hereditary optic neuropathy, MELAS: Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and recurrent stroke-like episodes syndrome. MERRF: myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. NARP: ataxia e retinite pigmentosa. Fonte: www.mitomap.org

Das 89 subunidades de proteínas que compõem o sistema da OXPHOS, apenas 13 são codificadas pelo mtDNA, além de 24 ácidos nucléicos (2 RNA ribossômicos e 22 RNA transportadores). As demais são codificadas pelo DNA nuclear.

Assim sendo, tanto alterações do DNA nuclear, quanto do mtDNA podem provocar falha na produção energética. As mutações do genoma mitocondrial podem ocorrer na forma de mutações de ponto, deleções ou duplicações (Holt *et al.*, 1988, e Wallace *et al.*, 1988). De acordo com o objetivo do trabalho, descreveremos, especificamente, as doenças mitocondriais decorrentes de instabilidade do genoma mitocondrial que se manifestam a partir do desenvolvimento de deleções múltiplas do mtDNA.

1.3.3 Deleções múltiplas do DNA mitocondrial

As primeiras descrições de pacientes com miopatia causada por grandes rearranjos, na forma de deleções, envolvendo regiões distintas do mtDNA no mesmo indivíduo, chamadas de deleções múltiplas, surgiram no final da década de 80

(ZEVIANI *et al.*, 1989). A ocorrência de depleção e/ou deleções múltiplas do mtDNA é considerada um defeito na comunicação intergenômica, uma vez que são alterações do mtDNA decorrentes principalmente de mutações em genes nucleares, como: *POLG1*, *POLG2*, *PEO1*, *DNA2*, *MGME1*, *SLC25A4*, *TYMP*, *TK2*, *DGUOK*, *RRM2B*, *SUCLA2*, *SUCLG1*, *ABAT*, *OPA1*, *MFN2*, *MPV17*, *FBXL4*, *TWINK*, *TFAM*, *RNASEH1*, *SLC25A4*, *AGK* (EL-HATTAB *et al.*, 2017). Esses distúrbios são causados por defeitos nas enzimas necessárias na replicação e/ou estabilização do mtDNA.

Assim sendo, apesar do mtDNA no zigoto derivar do óvulo, levando a transmissão por herança materna das mutações primárias do mtDNA, as deleções múltiplas do mtDNA originadas por mutação dos genes nucleares são transmitidas por herança mendeliana (DIMAURO; SCHON, 2003, ZEVIANI *et al.*, 1997).

As deleções múltiplas do mtDNA também podem surgir de processos patológicos secundários, como já demonstrado em miopatias crônicas, por exemplo, na miosite com corpos de inclusão (LINDGREN *et al.*, 2015).

1.3.4 Intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial

Como dito anteriormente, a intolerância ao exercício é um sintoma de difícil caracterização qualitativa e quantitativa na prática clínica, com ausência de diagnóstico etiológico para a maioria dos pacientes. A caracterização da intolerância ao exercício associada a deleções múltiplas do mtDNA é um tema de grande importância, por ser inédito e pouco explorado na prática clínica.

Há um único relato na literatura científica, publicado em 1991, que mostrou a relação entre intolerância ao exercício e a ocorrência de deleções múltiplas do mtDNA, o qual descreveu o quadro clínico de dois irmãos com mioglobinúria recorrente, desencadeada pelo esforço físico, e intolerância ao álcool associados a deleções múltiplas do mtDNA no músculo (Ohno *et al.*, 1991).

Dessa forma, o presente trabalho é dedicado a avaliar de forma sistemática o quadro clínico dos pacientes com intolerância ao exercício que apresentam deleções múltiplas do mtDNA, utilizando questionários elaborados para melhor caracterização dos sintomas de intolerância ao exercício.

Para a apresentação dos sintomas, foi desenvolvido pelo nosso grupo um questionário para caracterização de mialgia, fadiga e câibras em pacientes com

miopatia, o qual foi reformulado de acordo com as dificuldades observadas em sua aplicação (TRINDADE *et al.*, 2015). Além da aplicação de outras duas escalas também validadas para o português pelo nosso grupo: Pequeno Questionário sobre Dor (BPI), que possui questões que avaliam a intensidade e a interferência da dor (CLEELAND *et al.*, 1994) e a Escala de Gravidade de Fadiga (FSS) que mostra a repercussão na vida diária (TOLEDO *et al.*, 2012).

Do ponto de vista laboratorial, o acometimento muscular pode ser caracterizado pela avaliação eletroneuromiográfica (ENMG), como a presença de potenciais de ação da unidade motora polifásicos, com amplitudes reduzidas, durações curtas, recrutamento paradoxal com padrão de interferência normal (KIMURA, 2015) e dosagem sérica de enzimas musculares, como a creatina quinase (CK), as quais se encontram aumentadas. Já a presença de disfunção mitocondrial pode ser identificada por biomarcadores como o aumento de lactato ou alterações morfológicas e bioquímicas no tecido acometido. Na biópsia muscular, o achado morfológico mais específico é o acúmulo subsarcolemal de mitocôndrias, geralmente anormais, que é demonstrado pela coloração pelo tricrômico de Gomori modificado e pela reação histoenzimológica para a atividade da enzima mitocondrial succinato desidrogenase (SDH). Tal achado é conhecido como fibras vermelhas rasgadas (RRF, do inglês *ragged red fibers*) em referência à aparências dessas fibras na coloração do tricrômico de Gomori modificado. Outra característica é a presença de fibras musculares que não são coradas pela reação histoquímica para a enzima citocromo c oxidase (COX) (ZEVIANI; DIDONATO, 2004). Os ensaios enzimáticos para quantificação da atividade das enzimas da cadeia respiratória também revelam-se de importância na investigação de disfunção mitocondrial. Intolerância ao exercício secundária às doenças da cadeia respiratória comumente está relacionada com deficiência dos complexos I, III e IV (QUINZII *et al.*, 2007; QUINZII *et al.*, 2008; MOCHEL *et al.*, 2008).

Outro achado bioquímico que sugere disfunção mitocondrial é o aumento do lactato de esforço, especialmente se acima de 4 mmol/L, já que a atividade física em indivíduos normais pode gerar tal elevação do lactato sérico durante o esforço submáximo (MAYES, HARDMAN, WILLIAMS, 1987; OFNER *et al.*, 2014).

Embora estes achados morfológicos e bioquímicos contribuam para caracterizar a presença de disfunção mitocondrial, nem sempre estão presentes em pacientes com doença mitocondrial (VLADUTIU; HEFFNER, 2000).

Em um estudo prévio, realizado em nosso serviço, foram identificados 194 pacientes com intolerância ao exercício, os quais foram encaminhados para investigação de possível miopatia. Após avaliação laboratorial e exclusão de causas sistêmicas, havia 114 pacientes apresentavam sinais de disfunção mitocondrial (lactato sérico após esforço com elevação acima de 4,0mmol/L e/ou biópsia muscular com RRF ou fibras COX negativas). Neste mesmo estudo, foi identificado um subgrupo de 14 pacientes com intolerância ao exercício que apresentavam deleções múltiplas do mtDNA. Destes, cinco pacientes apresentavam padrão de herança autossômico dominante e três autossômico recessivo (CARVALHO, 2012). O padrão de herança mendeliana observado nesses pacientes, evidencia a hipótese de que as deleções múltiplas do mtDNA estejam relacionadas com a clínica do paciente, uma vez que a mutação primária, responsável pela instabilidade do mtDNA se encontra no nDNA.

Assim, faz-se necessária caracterização clínica mais sistemática dos pacientes com intolerância ao exercício com deleções múltiplas do mtDNA, para melhor compreensão do quadro clínico e definição da relação da alteração observada no mtDNA e os sintomas apresentados.

2. HIPÓTESES DO ESTUDO

O estudo foi delineado para testar as hipóteses de que:

- tanto fadiga, quanto mialgia e câibras sejam sintomas frequentes nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA;
- existam diferenças clínicas em relação aos sintomas mialgia, fadiga e câibras nos subgrupos de pacientes com deleções múltiplas do mtDNA, mesmo que estes, a princípio, tenham em comum um mesmo problema, que é a alteração da fosforilação oxidativa pela presença de deleções múltiplas do mtDNA;
- as diferenças nas manifestações clínicas sejam decorrentes, ao menos em parte, das diferenças nos padrões de deleções múltiplas do mtDNA.

3. JUSTIFICATIVA

Ao serem identificados pacientes que apresentam deleções múltiplas do mtDNA em meio a um grupo de pacientes com intolerância ao exercício no

Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (ANEM/HC-FMRP-USP), torna-se evidente que uma melhor caracterização clínica dos sintomas de mialgia, fadiga e câibra nos trarão informações importantes para o aperfeiçoamento de estratégias diagnósticas no contexto da intolerância ao exercício, resultando em abordagens terapêuticas mais eficazes para os pacientes.

4. OBJETIVO

4.1 Objetivo geral

Caracterizar as queixas de mialgia, fadiga e câibra nos diferentes grupos de pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA.

4.2 Objetivos específicos

Avaliar a reprodutibilidade das respostas do questionário de avaliação da mialgia, fadiga e câibras no grupo de pacientes.

Descrever as características da mialgia, fadiga e câibra nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA.

Comparar os achados entre os grupos, subdivididos de acordo com as características das deleções múltiplas do mtDNA, e um grupo controle saudável.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal, prospectivo, com comparação de grupos, analisando as características clínicas de mialgia, fadiga e câibras em pacientes com intolerância ao exercício como sintoma isolado ou predominante da doença, em acompanhamento no ANEM/HC-FMRP-USP e que tenham deleções múltiplas do mtDNA.

5.2 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP (Anexos D e E).

5.3 Casuística

A casuística do presente estudo foi constituída a partir de um grupo de 50 pacientes com intolerância ao exercício associada a deleções múltiplas do mtDNA, dos quais onze não foi possível entrar em contato, três recusaram-se a participar do estudo, três faleceram antes de iniciar o estudo e dois foram excluídos por demência, restando um total de 29 pacientes participantes (figura 2). A casuística contou também com um grupo de 29 indivíduos saudáveis.

Os critérios de inclusão para o grupo de pacientes foram:

- idade acima de 18 anos;
- ambos os gêneros;
- que apresentam deleções múltiplas do mtDNA, as quais foram identificadas a partir de DNA extraído de fragmentos da biópsia de músculo (DAVIS *et al.*, 1986) e analisadas por PCR com identificação das deleções.

Figura 2. Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo.

As biópsias musculares são procedimentos de rotina, realizados no serviço durante o processo de investigação diagnóstica. As regiões do mtDNA entre os nucleotídeos 7440 e 16459 foram amplificadas por PCR utilizando a enzima TaqDNA polimerase recombinante (*Invitrogen*). Os produtos de PCR foram analisados através de eletroforese em gel de agarose contendo brometo de etídio.

Os resultados estão disponíveis no prontuário médico. Estes pacientes foram subdivididos em quatro grupos, de acordo com análise do padrão de bandas múltiplas do mtDNA proposto por nosso grupo, tal análise foi realizada por avaliação visual de dois examinadores independentes (Figura 3).

- Grupo 1a: Bandas múltiplas contínuas bem marcadas;
- Grupo 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis;
- Grupo 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas;
- Grupo 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis;

Figura 3. Exemplos de padrões de bandas múltiplas: **M**: marcador; **C**: controle; ■: bandas múltiplas contínuas bem marcadas; □: bandas múltiplas contínuas sutis; ▲: bandas múltiplas esparsas bem marcadas; △: bandas múltiplas esparsas sutis.

Os critérios de exclusão para o grupo de pacientes foram:

- déficit cognitivo significativo que prejudicasse a aplicação dos instrumentos;
- ocorrência de doença aguda, não relacionada à doença de base, no mês antecedente à avaliação.

Os critérios de inclusão para o grupo controle foram:

- idade acima de 18 anos;
- ambos os gêneros;

O critério de exclusão para o grupo controle foi:

- apresentar doença atual (determinada por entrevista simples em que o indivíduo dirá se apresenta ou não alguma doença).
- ocorrência de doença aguda no mês antecedente à avaliação.

5.4 Coleta de dados

Os pacientes foram recrutados através de abordagem direta durante a consulta médica no ANEM/HC-FMRP-USP. Após o consentimento livre e esclarecido foi realizada a coleta de dados, foram registrados os dados quanto ao gênero, idade, idade de início dos sintomas, tempo de evolução da doença, dados do exame físico e resultado de exames laboratoriais. A seguir os pacientes foram entrevistados, respondendo ao Questionário para caracterização da mialgia, fadiga e câibra (QMFC), além de duas escalas validadas para a população brasileira para quantificação de mialgia e fadiga, respectivamente: Pequeno Questionário sobre Dor (BPI do inglês *Brief Pain Inventory*) e Escala de Gravidade de Fadiga (FSS do inglês *Fatigue Severity Scale*). Foram aplicadas também duas entrevistas clínicas estruturadas para o DSM-5 (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição) (SCID-5 do inglês *Structured Clinical Interview for DSM-5*) para o diagnóstico clínico de transtorno de ansiedade generalizada atual e episódio depressivo maior atual. O tempo para aplicação dos instrumentos foi de aproximadamente 20 minutos.

Para análise da reprodutibilidade intraobservador dos instrumentos, dez pacientes foram entrevistados pelo mesmo profissional em mais dois momentos diferentes, por telefone, com dia e horário combinados com o paciente no dia da primeira avaliação: a segunda e terceira entrevistas ocorreram cerca de uma e duas semanas após a primeira, respectivamente.

5.5 Instrumentos

5.5.1 Questionário para caracterização de mialgia, fadiga e câibra (QMFC)

O QMFC (Anexo A) foi desenvolvido pelo nosso grupo para ser aplicado em pacientes com miopatia (TRINDADE *et al.*, 2015). Este questionário foi reformulado, sofrendo ajustes de acordo com as dificuldades observadas no estudo anterior. Atualmente está assim constituído: dividido em 3 partes, referentes aos sintomas de mialgia, fadiga e câibra. A parte referente à caracterização da mialgia é composta de vinte e duas questões, sendo nove questões com respostas binárias (sim/não), dez questões fechadas de múltipla escolha, duas questões com respostas abertas e uma escala numérica de intensidade. A parte referente à caracterização

da fadiga consta de dezesseis questões, sendo seis questões com respostas binárias (sim/não), sete questões fechadas de múltipla escolha, duas questões com respostas abertas, e uma escala numérica de intensidade. A parte referente à caracterização da cáibra é composta de quinze questões, sendo seis questões com respostas binárias (sim/não), sete questões fechadas de múltipla escolha e uma questão com resposta aberta.

5.5.2 Pequeno Questionário sobre Dor (BPI)

O BPI (CLEELAND *et al.*, 1994) (ANEXO B) foi validado para a língua portuguesa por nosso grupo (em preparação para publicação). Esse instrumento compõe-se de quatro questões relacionadas à intensidade da dor, as quais são apresentadas em uma escala numérica (zero representando nenhuma dor e 10 representando a pior dor que você consegue imaginar) e sete questões relacionadas à interferência da dor nas atividades do indivíduo, as quais são também apresentadas como escalas numéricas (zero para não interferiu e 10 para interferiu totalmente). O instrumento avalia também a localização da dor, tratamentos ou medicamentos utilizados e quanto esses tratamentos aliviaram a dor (DAUT; CLEELAND; FLANERY, 1983). O escore máximo possível para a somatória dos itens de intensidade da dor é 40 e para a somatória dos itens de interferência na função é 70. Escores mais altos indicam dor mais intensa e maior interferência na vida do indivíduo.

5.5.3 Escala de Gravidade da Fadiga (FSS)

A FSS (KRUPP *et al.*, 1989) (Anexo C) foi validada para o português falado no Brasil por nosso grupo (TOLEDO, 2012). Esse instrumento compõe-se de nove afirmações relacionadas à interferência da fadiga no dia a dia do paciente. Cada uma das nove afirmações é apresentada em uma escala de Likert, com números de 1 a 7 que representam o grau de concordância dos pacientes com aquela afirmação, sendo que 1 representa discordância total e 7 representa concordância total em relação à afirmação. O escore final é obtido a partir da média dos escores dos itens, portanto a pontuação mínima é 1 (sem sinais de fadiga) e a máxima é 7 (fadiga incapacitante).

5.5.4 Entrevistas clínicas estruturadas para o diagnóstico clínico de transtorno de ansiedade generalizada atual e episódio depressivo maior atual do DSM-5 (SCID-5).

O SCID-5 (Anexos D e E) é um guia de entrevista para a realização dos principais diagnósticos do DSM-5. Ela é aplicada por um clínico ou por um profissional da saúde mental treinado que esteja familiarizado com a classificação e com os critérios diagnósticos do DSM-5 (*American Psychiatric Association*, 2013). A entrevista para o diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada atual contém os módulos A, B, C, D, E e F e para o diagnóstico de episódio depressivo maior contém os módulos A, B e C. A coluna à esquerda de cada página consiste de perguntas de entrevista da SCID-5 (em negrito) e orientações (em letras maiúsculas) para o clínico. Os critérios diagnósticos do DSM-5 aos quais as perguntas de entrevista se referem estão na coluna central da página. A coluna à direita de cada página contém os códigos para a classificação dos critérios. Na extrema esquerda e na extrema direita, em pequenas caixas, estão os rótulos de item que servem para controlar o fluxo diagnóstico. As perguntas da SCID que não estão entre parênteses devem ser feitas de forma literal a cada paciente. A convenção da SCID é a de que as perguntas entre parênteses devem ser feitas quando for necessário esclarecer as respostas. As classificações da SCID são explicadas da seguinte maneira: “-” = ausente/sublimiar: o sintoma descrito no critério está claramente ausente (p. ex., sem perda ou ganho significativo de peso, ou diminuição ou aumento no apetite) ou é sublimiar (p. ex., o paciente esteve deprimido por apenas sete dias, em vez do mínimo exigido de duas semanas; o paciente relata perda de interesse em apenas algumas atividades, mas não em “quase todas as atividades”, como é o exigido). “NÃO” = A afirmação de critério é claramente falsa (p. ex., para um critério na forma de “a perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental”, use o código “NÃO” para situações em que o clínico decide que a condição é mais bem explicada por outro transtorno mental). “+” = limiar: o limiar para o critério é apenas satisfeito (p. ex., o paciente relata que esteve deprimido por duas semanas) ou mais do que satisfeito (p. ex., o paciente relata que esteve deprimido por vários meses). “SIM” = A afirmação do critério é claramente verdadeira (p. ex., ao menos três sintomas do Critério B são classificados como “+”). Ao final da entrevista é feito ou

excluído o diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada atual e/ou episódio depressivo maior atual.

5.6 Análise estatística

A análise estatística incluiu: estatística descritiva, para apresentar os dados demográficos, parâmetros clínicos e laboratoriais; comparação dos achados entre os subgrupos de pacientes e controles; análise da reprodutibilidade das respostas ao QMFC, BPI e FSS. A estatística descritiva das variáveis numéricas foi apresentada através das medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio padrão) e a dos dados categóricos nominais foi apresentada pelas frequências absolutas e percentuais. A comparação entre os grupos, para as variáveis quantitativas discretas contínuas e qualitativas ordinais, foi realizada através do teste de Mann-Whitney para amostras independentes, para a comparação entre dois grupos (subgrupos com bandas contínuas versus bandas esparsas; subgrupos com bandas fortes versus bandas fracas), ou a Kruskal-Wallis, para a comparação entre três ou mais grupos. As variáveis categóricas nominais binárias foram comparadas através do teste do qui-quadrado. Análise de reprodutibilidade das respostas qualitativas ordinais, foi realizada pelo coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para consistência. Os valores do coeficiente de correlação variam de 0 a 1 e foram interpretados da seguinte forma: 0 a 0,2 ausência de correlação; 0,21 a 0,4 correlação fraca; 0,41 a 0,6 correlação moderada; 0,61 a 0,8 boa correlação e >0,8 correlação muito boa (SCOTT *et al.*, 2012; FLEISS; COHEN, 1973; ALTMAN, 1991). A reprodutibilidade das respostas de múltipla escolha e descritivas qualitativas nominais foi avaliada através da média das respostas concordantes. O nível de significância adotado para o estudo foi de $p < 0,05$, $\alpha = 5\%$.

6. RESULTADOS

6.1 Análise de reprodutibilidade

Com o objetivo de avaliar a reprodutibilidade do QMFC, do BPI e da FSS quando aplicados por um mesmo examinador, considerando também situações diferentes como a aplicação presencial ou por telefone, e avaliar se o meio ou a

ocasião poderiam influenciar as respostas, os instrumentos foram aplicados duas vezes a três pacientes e três vezes a sete pacientes, sendo uma vez presencial no ambulatório ANEM, a segunda vez por telefone uma semana após e a terceira vez, também por telefone, duas semanas após a primeira (Tabelas 1, 2 e 3).

A reprodutibilidade intraobservador do QMFC apresentou média de 94% para as perguntas de múltipla escolha e descritivas. Já a reprodutibilidade para respostas numéricas foi avaliada através do CCI e está descrita na tabela 1, evidenciando uma correlação muito boa e estatisticamente significativa para todas as perguntas, independentemente se aplicadas no consultório ou por telefone.

Tabela 1 - Análise da reprodutibilidade entre os diferentes momentos da aplicação do questionário para caracterização da mialgia, fadiga e câibras para os pacientes (QMFC).

		CCI	p
Idade de início da doença	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,912	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,990	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,916	< 0,01
Tempo de evolução da mialgia	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,992	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,990	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,995	< 0,01
Intensidade da mialgia	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,992	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,990	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,995	< 0,01
Frequência da mialgia	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,991	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,986	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,999	< 0,01
Duração da mialgia	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,942	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,956	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,998	< 0,01
Tempo de evolução da fadiga	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,993	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,992	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,996	< 0,01
Intensidade da fadiga	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,657	0,02

	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,841	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,701	0,03
Frequência da fadiga	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,998	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,998	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	1	
Duração da fadiga	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,999	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,999	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,998	< 0,01
Tempo de evolução das cãibras	Entre 1ª e 2ª aplicação	1	
	Entre 1ª e 3ª aplicação	1	
	Entre 2ª e 3ª aplicação	1	
Intensidade das cãibras	Entre 1ª e 2ª aplicação	1	
	Entre 1ª e 3ª aplicação	1	
	Entre 2ª e 3ª aplicação	1	
Frequência das cãibras	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,979	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,979	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,979	< 0,01

CCI=Coeficiente de correlação intraclass; Entre 1ª e 2ª aplicação n=10; Entre 1ª e 3ª aplicação n=7; Entre 2ª e 3ª aplicação n=7.

O mesmo ocorreu com o BPI, que apresentou reprodutibilidade adequada para a maioria das respostas qualitativas ordinais, evidenciada por correlação muito boa ou boa e significativa do ponto de vista estatístico entre as aplicações, independentemente se aplicadas no consultório ou por telefone (tabela 2), exceto para as perguntas “sua dor agora” e “interferência nas atividades em geral” que apresentaram CCI moderada. Com relação às respostas descritivas do BPI, a concordância apresentou média de 83%.

A FSS também apresentou adequada reprodutibilidade para a maioria dos itens, independentemente se aplicadas no consultório ou por telefone. Entretanto, a reprodutibilidade da afirmação “a fadiga causa problemas frequentes para mim” resultou em CCI fraco e a das afirmações “a fadiga atrapalha o cumprimento de obrigações e responsabilidades e “o exercício desencadeia a fadiga em mim” resultaram em CCI moderados (tabela 3).

Tabela 2 - Análise de reprodutibilidade entre os diferentes momentos da aplicação do Pequeno Questionário sobre Dor (BPI).

		CCI	p
Hoje sentiu alguma dor diferente destas dores?	Entre 1ª e 2ª aplicação	1	
	Entre 1ª e 3ª aplicação	1	
	Entre 2ª e 3ª aplicação	1	
A dor mais forte que sentiu nas últimas 24 horas.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,805	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,807	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,948	< 0,01
A dor mais fraca que sentiu nas últimas 24 horas.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,699	0,02
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,807	0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,973	< 0,01
Avaliação em média que melhor representa sua dor.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,934	0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,955	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,978	< 0,01
Representa sua dor agora.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,577	0,05
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,443	0,12
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,413	0,18
Porcentagem que melhor representa o quanto a dor melhorou com os remédios.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,762	0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,866	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,757	0,02
Interferência nas atividades em geral.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,909	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,740	0,03
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,533	0,09
Interferência no humor.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,700	0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,713	0,02
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,993	< 0,01
Interferência na capacidade de andar.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,833	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,769	0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,868	< 0,01
Interferência no trabalho normal.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,901	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	1	
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,944	< 0,01

Interferência no relacionamento com outras pessoas.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,978	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,958	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,978	< 0,01
Interferência no sono.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,822	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,823	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,983	< 0,01
Interferência no prazer de viver.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,943	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,968	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,987	< 0,01

CCI=Coeficiente de correlação intraclasse; Entre 1ª e 2ª aplicação n=10; Entre 1ª e 3ª aplicação n=7; Entre 2ª e 3ª aplicação n=7.

Tabela 3 - Análise da reprodutibilidade entre os diferentes momentos da aplicação da Escala de Gravidade de Fadiga (FSS) para os pacientes.

		CCI	p
Minha disposição é menor quando estou fadigado.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,843	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,658	0,04
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,876	< 0,01
O exercício desencadeia a fadiga em mim.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,905	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,471	0,13
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,730	0,02
Eu me canso facilmente.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,950	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,946	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,917	< 0,01
A fadiga atrapalha a minha atividade física.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,923	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,906	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,937	< 0,01
A fadiga causa problemas frequentes para mim.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,842	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,264	0,28
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,423	0,14
A fadiga impede de realizar atividade física prolongada.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,906	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,937	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,923	< 0,01
A fadiga atrapalha o cumprimento	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,813	0,01

de obrigações e responsabilidades	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,526	0,09
	Entre 2ª e 3ª aplicação	1	
Fadiga está entre os meus 3 piores sintomas mais incapacitantes que eu tenho.	Entre 1ª e 2ª aplicação	1	
	Entre 1ª e 3ª aplicação	1	
	Entre 2ª e 3ª aplicação	1	
A fadiga atrapalha no meu trabalho, na minha vida familiar ou na minha vida social.	Entre 1ª e 2ª aplicação	0,935	< 0,01
	Entre 1ª e 3ª aplicação	0,884	< 0,01
	Entre 2ª e 3ª aplicação	0,882	< 0,01

CCI=Coeficiente de correlação intraclasse; Entre 1ª e 2ª aplicação n=10; Entre 1ª e 3ª aplicação n=7; Entre 2ª e 3ª aplicação n=7.

6.2 Caracterização dos grupos

Todos os pacientes convidados aceitaram participar do estudo. O número total de pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA incluídos neste estudo foi de 29. Os indivíduos foram divididos em 2 grupos de acordo com o padrão das bandas: bandas múltiplas contínuas (grupo 1), dos quais 9 indivíduos apresentavam bandas múltiplas contínuas bem marcadas (1a) e 11 bandas múltiplas contínuas sutis (1b) e bandas múltiplas esparsas (grupo 2), dos quais 6 apresentavam bandas múltiplas esparsas bem marcadas (2a) e 3 bandas múltiplas esparsas sutis (2b). A tabela 4 demonstra as características de cada subgrupo. Dentre os 29 participantes, havia 23 mulheres (79%) e 6 homens (21%). A idade média dos pacientes no momento da avaliação foi de 58 anos, com desvio padrão de 8 anos e variação de 44 a 75 anos. A idade média de início dos sintomas foi de 38 anos, com desvio padrão de 10 anos, estando o mais jovem com 18 anos e o mais velho com 62 anos. O tempo de evolução da doença foi, em média, de 20 anos com desvio padrão de 11 anos e variação de 5 a 41 anos. Quando comparados dois grupos (grupo 1 *versus* grupo 2 e grupo a *versus* grupo b), não houve diferença estatística entre eles com relação à idade, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença (Tabela 4).

Tabela 4 - Dados demográficos, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença.

		1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p*
Gênero	M	1	2	1	2	0,566
	F	8	9	5	1	
Idade	média ± DP	60 ± 7	56 ± 6	60 ± 12	56 ± 6	0,353
	Variação	47 a 73	45 a 70	44 a 75	48 a 61	
Idade de Início	média ± DP	36 ± 11	40 ± 6	43 ± 11	32 ± 5	0,650
	variação	18 a 47	29 a 49	34 a 62	28 a 40	
Tempo de evolução	média ± DP	24 ± 13	16 ± 5	18 ± 10	23 ± 11	0,513
	variação	5 a 41	8 a 27	7 a 34	8 a 33	

F= feminino; M=masculino; DP= desvio padrão; idades expressas em anos; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

6.3 Caracterização clínica do grupo controle

O grupo controle também foi constituído de 29 indivíduos saudáveis, pareados por idade e gênero com o grupo de pacientes. A proporção com relação ao gênero foi de 23 mulheres para 6 homens. A média de idade do grupo controle saudável foi de 58 anos, com desvio padrão de 8 anos, estando o mais jovem com 44 anos e o mais velho com 74 anos.

Os 29 indivíduos entrevistados referiram não ter doenças crônicas ou ter tido alguma doença aguda antecedente no mês anterior à entrevista. Nenhum paciente apresentava no momento da entrevista transtorno depressivo maior ou transtorno de ansiedade atual. Quando aplicado o QMFC, nenhum indivíduo referiu ter mialgia, seis referiram ter dores em outros lugares de caráter intermitente, como fascíte plantar, artrose de joelho, quadril e lombalgia mecânica. Três referiram câibras apenas com atividade física prolongada, focal sempre no mesmo local e nenhum indivíduo referiu ter fadiga.

6.4 Caracterização clínica dos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA.

Durante a aplicação do SCID-5, foram identificados 4 pacientes com Transtorno Depressivo Maior atual e 1 paciente com Transtorno de Ansiedade atual. Como evidenciado na tabela 5, há pacientes com endocrinopatias, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), cardiopatia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), surdez e síndrome do túnel do carpo. Doenças como o hipotireoidismo podem cursar com mialgia, entretanto, os pacientes apresentavam TSH dentro da normalidade. Com relação às afecções que poderiam causar fadiga como SAOS, HAS, cardiopatia e o próprio hipotireoidismo, também estavam compensadas clinicamente. Os pacientes que faziam uso de estatinas para dislipidemia iniciaram a medicação posteriormente ao início do quadro de intolerância ao exercício.

Foram evidenciados outros tipos de dores nos pacientes além da mialgia (Tabela 6), com destaque para dores articulares (31%) e cefaleias (31%), principalmente, cefaleia tensional (24%).

No exame físico dos pacientes, não havia nenhum paciente com sinais de liberação piramidal. Todos os pacientes foram examinados quanto à força de diversos grupos musculares, sendo essa classificada de acordo com a escala MRC (Tabela 7). A maioria dos pacientes apresentava força muscular normal ou força grau 4, na maioria das vezes atribuída à dor. Quando comparados os subgrupos, não houve diferença significativa entre eles ($p=0,677$ para membros superiores e $p=0,644$ para membros inferiores).

Tabela 5 – Comorbidades

Comorbidades	1a	1b	2a	2b
	(n=9)	(n=11)	(n=6)	(n=3)
Depressão Atual	2 (22%)	3 (27%)	0	0
Ansiedade atual	0	0	1 (17%)	0
Endocrinopatias				
Diabetes	0	2	0	0
Tireoidopatia	2 (22%)	0	1 (17%)	0
Dislipidemia	1 (11%)	1 (9%)	0	0
SAOS	0	2 (18%)	2 (33%)	1 (33%)
DRGE	1 (11%)	0	0	0
Cardiopatia	0	0	1 (17%)	0
Hipertensão arterial sistêmica	2 (22%)	2 (18%)	1 (17%)	1 (33%)
Surdez	0	1 (9%)	0	0
STC	1 (11%)	3 (27%)	0	0

SAOS= síndrome da apneia obstrutiva do sono; DRGE = Doença do Refluxo Gástrico Esofágico; STC = Síndrome do Túnel do Carpo; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

Tabela 6 - Outras dores

Sintomas associados	1a	1b	2a	2b
	(n=9)	(n=11)	(n=6)	(n=3)
Artralgia	2 (22%)	3(27%)	3 (50%)	1 (33%)
Lombalgia mecânica	1(11%)	4 (36%)	2 (33%)	0
Cefaleia tensional	1(11%)	4 (36%)	1 (17%)	1 (33%)
Enxaqueca	1(11%)	1 (9%)	0	0
Epigastralgia	1(11%)	0	0	0

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

Tabela 7 - Força muscular pela escala MRC.

	1^a (n=9)	1b (n=11)	2^a (n=6)	2b (n=3)	p*
MRC membro sup.					
Média ± DP	127 ± 8	128 ± 5	124 ± 10	124 ± 6	0,677
Variação	106 a 130	114 a 130	104 a 130	116 a 130	
MRC membro inf.					
Média ± DP	116 ± 10	118 ± 5	113 ± 9	119 ± 2	0,664
Variação	87 a 120	102 a 120	96 a 120	116 a 120	

MRC membros sup.=somatória de escores obtidos pela escala do MRC dos movimentos dos membros superiores (elevação, adução, abdução, rotação lateral e medial do ombro, extensão, flexão, supinação e pronação do antebraço, extensão do punho, extensão dos dedos, abdução do polegar e do dedo mínimo – escore máximo=130); MRC membros inf.=somatória de escores obtidos pela escala do MRC dos movimentos dos membros inferiores (flexão, extensão, adução e abdução da coxa, extensão e flexão da perna, flexão dorsal e plantar do pé, inversão e eversão do pé, extensão flexão dos dedos – escore máximo=120); 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

6.5 Caracterização da mialgia, fadiga e câibras dos pacientes

A análise do QMFC evidenciou a mialgia como sintoma inicial mais prevalente (69%), seguido pela fadiga em 62%. Quando avaliado separadamente cada subgrupo, os subgrupos 1a, 1b e 2a apresentaram em sua maioria, mialgia como sintoma inicial, especialmente o subgrupo 2a em que 100% dos pacientes apresentaram mialgia como um dos sintomas iniciais. Quando interrogados sobre o principal sintoma, dos 26 pacientes que apresentam mialgia, 15 (58%) a referiram como principal sintoma; dos 27 pacientes que apresentam fadiga, 13 (48%) a referiram como principal sintoma. A presença de câibras foi relatada por 69% dos pacientes e apenas um paciente apresentava a câibra como único e principal sintoma desde o início. Os subgrupos 1b e 2a apresentaram em sua maioria a mialgia como principal sintoma (respectivamente 64% e 83%) e os subgrupos 1a e 2a apresentaram a fadiga como principal sintoma (ambos 67%) (Tabelas 8, 9 e 10).

Com relação à presença atual dos sintomas, tanto a fadiga quanto a mialgia estavam presentes na grande maioria dos pacientes (respectivamente 90% e 93%).

Tabela 8 - Sintomas iniciais

Sintoma inicial	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)
Mialgia	6 (67%)	7 (64%)	6 (100%)	1 (33%)
Fadiga	5 (56%)	8 (73%)	2 (33%)	3 (100%)
Cãibra	2 (22%)	0	1 (17%)	0

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

Tabela 9 - Queixa principal

Queixa principal	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)
Mialgia	2 (22%)	7 (64%)	5 (83%)	1 (33%)
Fadiga	6 (67%)	4 (37%)	1 (17%)	2 (67%)
Cãibra	1 (11%)	0	0	0

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

Tabela 10 - Percentuais de pacientes que apresentam mialgia, fadiga e cãibra em cada grupo

Sintoma	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)
Mialgia	7 (78%)	11 (100%)	6 (100%)	2 (67%)
Fadiga	7 (78%)	11 (100%)	6 (100%)	3 (100%)
Cãibra	6 (67%)	6 (55%)	6 (100%)	2 (67%)

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

A tabela 11 mostra a frequência de respostas do QMFC nos pacientes de acordo com os subgrupos. Todos os pacientes apresentavam pelo menos um dos três sintomas e dezesseis pacientes (55%) apresentavam todos os três sintomas. A associação de mialgia com fadiga ocorre em mais da metade nos pacientes dos subgrupos 1a e 2b (respectivamente 78% e 67%) e em todos os pacientes dos subgrupos 1b e 2a.

Tabela 11 - Combinação de mialgia, fadiga e câibra para cada grupo

						1a		1b		2a		2b	
						n= 9		n= 11		n= 6		n= 3	
						n	%	n	%	n	%	n	%
Mialgia	S	Fadiga	S	Cãibra	S	3	33%	6	55%	6	100%	1	33%
					N	3	33%	5	45%	0	0	1	33%
			N	Cãibra	S	1	11%	0	0	0	0	0	0
					N	0	0	0	0	0	0	0	0
Mialgia	N	Fadiga	S	Cãibra	S	1	11%	0	0	0	0	1	33%
					N	0	0	0	0	0	0	0	0
			N	Cãibra	S	1	11%	0	0	0	0	0	0
					N	0	0	0	0	0	0	0	0

N= não; S=sim; n=número de indivíduos; %= porcentagem de pacientes; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

As tabelas 12,13 e 14 apresentam a caracterização de mialgia, fadiga e câibras nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA. As tabelas mostram as frequências e percentuais das repostas do questionário.

Destaca-se nas respostas que todos os pacientes consideram os sintomas de mialgia, fadiga e câibras como sendo parte de sua doença.

No início do quadro, 73% dos pacientes apresentavam dores musculares focais sempre no mesmo lugar ou focais com alternância de local e apenas 27% apresentavam dores musculares multifocais e nenhum, dores difusas. No decorrer da evolução da doença, 85% dos pacientes apresentavam mialgias multifocais ou difusas. Quando analisada a mudança do padrão da localização das dores na

evolução da doença, dezessete pacientes (65%) apresentaram progressão da localização das mialgias (Tabela 15), porém não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,7$). As características da mialgia são do tipo predominantemente latejante (38%) e queimação (31%), além de ser episódica em 96% e constante em apenas um paciente. Outras descrições de tipo de dores foram pontadas, fisgada, peso, ardência, cortante e incômodo. Os principais fatores desencadeantes da mialgia são atividade física (100%), estresse emocional (31%), jejum (23%) e frio (8%). Em 54% dos pacientes com mialgia, ela aparece com a atividade física prolongada, 27% no início da atividade física e 19% logo após terminar a atividade física. Dos pacientes que apresentam mialgia com o esforço físico e que o executa em diferentes situações, as principais atividades que desencadeiam são corrida (100%), andar de bicicleta (100%), caminhada (100%), atividades com cuidados domésticos (96%), atividade profissional (95%), exercício com peso (94%), e atividades de cuidados pessoais (19%). A frequência da mialgia é diária na maioria dos pacientes (81%). A duração das dores musculares variou de 5 minutos a 3 horas, exceto em um paciente em que referiu ser constante. Os principais fatores de melhora foram repouso (96%), uso de analgésicos (31%) e alimentar-se (23%).

Com relação à fadiga, ela foi considerada episódica em 96% dos casos e constante em um paciente. Os principais fatores desencadeantes da fadiga são atividade física (100%), estresse emocional (37%) e jejum (30%). Dos pacientes que apresentam fadiga com esforço físico, ela aparece no início da atividade física em 44%, com a atividade física prolongada em 37%, logo após terminar a atividade física em 15% e muito tempo depois de terminar a atividade física em 7%. Dos pacientes que apresentam fadiga com o esforço físico e que o executa em diferentes situações, as principais atividade que desencadeiam são corrida (100%), andar de bicicleta (100%), caminhada (96%), exercício com peso (94%), atividades no trabalho (91%), atividades de cuidados domésticos (89%) e atividades de cuidados pessoais (15%). A duração da fadiga varia de 5 minutos a 3 horas. Os principais fatores de melhora foram repouso (96%), uso de analgésicos (31%) e alimentar-se (23%).

Em relação às câibras, no início do quadro, todos os pacientes apresentavam câibras focais sempre no mesmo local ou focais com alternância de local (40 e 60% respectivamente). Com o tempo, quatro pacientes (20%) apresentavam câibras multifocais. Quando se avalia a mudança do padrão, essa

corresponde a 25% dos pacientes (Tabela 16). Em todos os pacientes as câibras são irregulares, com frequência variando entre 7 vezes por semana a menos de 1 vez por mês, sendo a maioria ocorrendo entre 1 a 6 vezes por semana (55%). O principal fator desencadeante das câibras é atividade física para 65% dos pacientes e frio em 10%, porém em 35% não havia nenhum fator desencadeante. Nos pacientes que apresentam câibras com o esforço físico, em 77% delas surgem só com atividade física prolongada, 15% logo após terminar a atividade física e 8% no início da atividade física. Dos pacientes que apresentam câibras com o esforço físico e que o executa em diferentes situações, as principais atividade que desencadeiam são corrida (75%), atividades de cuidados domésticos (75%), atividades no trabalho (67%), caminhada (64%), exercício com peso (63%), atividade com peso (56%), andar de bicicleta (50%).

Vinte e três pacientes (88%) referiram fazer algum tipo de tratamento que melhora a mialgia, 15 pacientes (56%) para fadiga e 4 pacientes (10%) para câibras. Dentre os principais tratamentos estão uso de coenzima Q10, antidepressivos tricíclicos e drogas antiepilépticas. Quinze pacientes com mialgia (58%), 12 com fadiga (44%) e 5 (25%) com câibras referem que fazem reabilitação com o objetivo de melhorar os sintomas, referindo apresentar algum tipo de melhora da mialgia em 93%, da fadiga apenas em 67% e das câibras em 80%.

Tabela 12 - Frequências e percentuais das respostas para mialgia

		1a n=9		1b n=11		2a n=6		2b n=3	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Você tem dor?	Sim	9	100	11	100	6	100	3	100
Você tem mialgia?	Sim	7	78	11	100	6	100	2	67
Você tem dor em outros lugares?	Sim	4	44	9	82	4	67	2	67
Se sim, quais são estes lugares?	Articular	2	50	3	33	3	75	1	50
	Cefaleia	2	50	5	59	1	25	1	50
	Abdominal	1	25	0	0	0	0	1	50
	Outros lugares	1	25	4	44	3	75	0	0
Você considera a mialgia como parte da sua doença?	Sim	7	100	11	100	6	100	2	100
Você considera a mialgia o principal sintoma da sua doença?	Sim	2	29	7	64	5	83	1	50
No início do quadro a mialgia era:	Focal	4	57	4	36	2	33	1	50
	Focal com alternância de local	1	14	4	36	2	33	1	50
	Multifocal	2	29	3	27	2	33	0	0
	Difusa	0	0	0	0	0	0	0	0
Atualmente a mialgia é:	Focal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Focal com alternância de local	2	29	2	18	0	0	0	0

	Multifocal	5	71	7	0	6	100	2	100
	Difusa	0	0	2	18	0	0	0	0
Tipos de mialgia	Queimação	1	14	5	45	2	33	0	0
	Latejante	4	57	3	27	2	33	1	50
	Pontada	0	0	1	9	1	17	0	0
	Outras	5	71	3	27	3	50	1	50
A mialgia é?	Constante	1	14	0	0	0	0	0	0
	Episódica	6	86	11	100	6	100	2	100
Frequência	Diária	5	71	8	73	6	100	2	100
	2 a 6 vezes por semana	3	43	3	27	0	0	0	0
	1 vez por semana	1	14	0	0	0	0	0	0
Fatores desencadeantes	Nenhum	0	0	0	0	0	0	0	0
	Atividade Física	7	100	11	100	6	100	2	100
	Estresse emocional	2	29	3	27	3	50	0	0
	Jejum	0	0	2	18	3	50	1	50
	Outros	0	0	1	9	1	17	0	0
Atividades que desencadeiam mialgia:	Cuidados Pessoais	2	29	3	27	0	0	0	0
	Atividades domésticas	6	86	11	100	6	100	2	100
	Atividades no trabalho	3	75	11	100	4	100	2	100
	Caminhada	7	100	10	100	6	100	2	100
	Corrida	1	100	5	100	2	100	1	100

	Andar de bicicleta	0	0	5	100	1	100	1	100
	Exercícios com peso	5	100	6	83	3	100	1	100
Momento em que a dor se inicia no esforço físico:	No início da atividade física	2	29	3	27	2	33	0	0
	Só com atividade física prolongada	5	71	5	45	2	33	2	100
	Logo após terminar atividade física	0	0	3	27	2	33	0	0
	Muito tempo depois de terminar a atividade física	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatores de melhora	Repouso	6	86	11	100	6	100	2	100
	Alimentar-se	0	0	2	100	3	100	1	100
	Continuar fazendo exercício	0	0	0	0	0	0	0	0
	Outro	2	29	4	36	2	33	0	0
Algum tratamento melhora a mialgia?	Sim	6	86	11	100	5	83	1	50
Faz reabilitação para melhorar a mialgia?	Sim	5	71	5	45	4	67	1	50
A reabilitação melhora a mialgia?	Sim	4	80	5	100	4	100	1	100

n=número de indivíduos; %= porcentagem de pacientes; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

Tabela 13 - Frequências e percentuais das respostas para fadiga

		1 ^a n=9		1 ^b n=11		2 ^a n=6		2 ^b n=3	
		n	%	N	%	n	%	n	%
Você tem fadiga?	Sim	7	78	11	100	6	100	3	100
Você considera a fadiga como parte sua doença?	Sim	7	100	11	100	6	100	3	100
Você considera a fadiga o principal sintoma da sua doença?	Sim	6	86	4	36	1	17	2	67
A fadiga é?	Constante	0	0	0	0	0	0	1	33
	Episódica	7	100	11	100	6	100	2	67
Frequência	Diária	6	86	7	64	5	83	1	33
	2 a 6 vezes por semana	1	14	4	36	1	17	0	0
	1 vez por semana	0	0	0	0	0	0	2	67
Fatores desencadeantes	Nenhum	0	0	0	0	0	0	0	0
	Atividade Física	7	100	11	100	6	100	3	100
	Estresse emocional	2	29	4	36	3	50	1	33
	Jejum	1	14	2	18	3	50	2	67
	Outros	0	0	0	0	0	0	0	0
Tipos de atividades que desencadeiam:	Cuidados Pessoais	2	29	1	9	0	0	1	33
	Atividades domésticas	6	86	10	91	6	100	2	67

	Atividades no trabalho	4	80	11	100	4	67	2	67
	Caminhada	6	86	11	100	6	100	3	100
	Corrida	1	100	4	100	1	100	2	100
	Andar de bicicleta	0	0	4	100	2	100	2	100
	Exercícios com peso	5	83	6	100	3	100	2	100
Momento em que a fadiga se inicia no esforço físico:	No início da atividade física	4	57	4	36	3	50	1	33
	Só com atividade física prolongada	3	43	6	55	1	17	0	0
	Logo após terminar a atividade física	0	0	1	9	2	33	1	33
	Muito tempo depois de terminar a atividade física	0	0	0	0	0	0	1	33
Fatores de melhora	Repouso	7	100	10	91	6	100	3	100
	Alimentar-se	1	100	2	100	3	100	2	100
	Continuar fazendo exercício	0	0	0	0	0	0	0	0
	Outro	0	0	1	9	0	0	0	0
Algum tratamento melhora a fadiga?	Sim	4	57	7	64	2	33	2	67
Faz reabilitação para melhorar a fadiga?	Sim	4	57	5	45	2	33	1	33
A reabilitação melhora a fadiga?	Sim	3	75	3	60	2	100	1	100

n=número de indivíduos; %= porcentagem de pacientes; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

Tabela 14 - Frequências e percentuais das respostas para câibras

		1a n=9		1b n=11		2a n=6		2b n=3	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Você tem câibra?	Sim	6	67	6	55	6	100	2	67
Você considera a câibra como parte sua doença?	Sim	6	100	6	100	6	100	2	100
Você considera a câibra o principal sintoma da sua doença?	Sim	1	17	0	0	0	0	0	0
No início do quadro a câibra era:	Focal	2	33	4	67	4	67	0	0
	Focal com alternância de local	4	67	2	33	1	17	2	100
	Multifocal	0	0	0	0	1	17	0	0
	Difusa	0	0	0	0	0	0	0	0
Atualmente a câibra é:	Focal	1	17	2	33	4	67	0	0
	Focal com alternância de local	3	50	3	50	1	17	2	100
	Multifocal	2	33	1	17	1	17	0	0
	Difusa	0	0	0	0	0	0	0	0
Frequência	Diária	2	33	0	0	0	0	0	0
	1 a 6 vezes por semana	4	67	3	50	2	33	2	100
	1 a 3 vezes por mês	0	0	3	50	2	33	0	0
	Menos que uma vez por mês	0	0	0	0	2	33	0	0
Fatores desencadeantes	Nenhum	2	33	2	33	2	33	1	50

	Atividade Física	4	67	4	67	4	67	1	50
	Estresse emocional	0	0	0	0	0	0	0	0
	Jejum	1	17	0	0	0	0	1	50
	Outros	0	0	1	17	0	0	0	0
Tipos de atividades que desencadeiam:	Cuidados Pessoais	0	0	0	0	2	33	0	0
	Atividades domésticas	3	75	3	75	3	75	0	0
	Atividades no trabalho	2	50	4	100	1	33	1	100
	Caminhada	3	75	3	75	1	33	0	0
	Corrida	1	100	1	50	0	0	1	100
	Andar de bicicleta	0	0	1	33	0	0	1	100
	Exercícios com peso	2	67	1	33	2	100	0	0
Momento em que a câibra se inicia no esforço físico:	No início da atividade física	0	0	0	0	1	17	0	0
	Só com atividade física prolongada	3	50	4	67	2	33	1	50
	Logo após terminar a atividade física	1	17	0	0	1	17	0	0
	Muito tempo depois de terminar a atividade física	0	0	0	0	0	0	0	0
Algum tratamento melhora as câibras?	Sim	0	0	1	17	2	33	1	50
Faz reabilitação para melhorar as câibras?	Sim	1	17	3	50	1	17	0	0
A reabilitação melhora as	Sim	1	100	2	67	1	100	0	0

cãibras?

n=número de indivíduos; %= porcentagem de pacientes; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

Tabela 15 - Mudança do padrão da localização da mialgia

	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p*
Mudança no padrão da localização da mialgia	4 (44%)	8 (73%)	3 (50%)	2 (67%)	0,262

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

Tabela 16 - Mudança do padrão da localização das câibras

	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p*
Mudança no padrão da Localização das câibras	3 (33%)	2 (18%)	0	0	0,180

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

A quantificação da intensidade da mialgia pela escala numérica (valores de 0 a 10) apresentou média de 8 ± 2 e da fadiga foi de 8 ± 1 (Tabela 17). Quando comparamos os subgrupos, o grupo 2b apresentou média na escala de intensidade de fadiga estatisticamente inferior aos demais grupos ($p= 0,02$). Quando comparamos os grupos de bandas bem marcadas (1a e 2a) com bandas sutis (1b e 2b), o primeiro grupo apresentou uma média na escala de intensidade de fadiga maior que o segundo grupo ($p: 0,008$).

A quantificação da mialgia foi feita através do BPI, assim como a interferência da mialgia na vida diária (Tabela 18). A intensidade da mialgia, em uma escala de 0 a 40, apresentou média de 27 ± 10 . Em relação ao escore que avalia a interferência da mialgia nas atividades de vida, em um escore de 0 a 70, a média foi de 46 ± 17 .

Com relação à FSS, o escore que avalia a interferência da fadiga no dia a dia apresentou média de 55 ± 6 (escore de 9 a 63) (Tabela 19). Com relação ao escore que avalia a intensidade da fadiga, em uma escala de 0 a 10, a média foi de 8 ± 2 (Tabela 19). Quando comparamos os subgrupos, o grupo 2b apresentou escore estatisticamente inferior aos demais grupos ($p= 0,04$). Quando comparamos

os grupos de bandas bem marcadas (1a e 2a) com bandas sutis (1b e 2b), o primeiro grupo apresentou uma média na escala de gravidade de fadiga maior que o segundo grupo ($p: 0,005$).

Tabela 17 - Quantificação da intensidade da mialgia e da fadiga pela escala numérica

	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p
Mialgia					
Média ± DP	9 ± 1	8 ± 2	8 ± 1	8 ± 2	0,637*/0,317**
Variação	6 a 10	5 a 10	6 a 10	7 a 10	
Fadiga					
Média ± DP	9 ± 1	8 ± 2	9 ± 1	6 ± 0	0,022*/0,008**
Variação	8 a 10	3 a 9	7 a 10	6 a 7	

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

** Mann Whitney com comparação entre os grupos de bandas bem marcadas (1a e 2a) e bandas sutis (1b e 2b)

Tabela 18 - Quantificação da mialgia através do Pequeno Questionário sobre Dor (BPI)

	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p*
Intensidade					
Média ± DP	28,5 ± 6	24,3 ± 7,6	25,9 ± 4,3	30,5 ± 10,1	0,884
Variação	17 a 35	11 a 36	19 a 30	23 a 38	
Interferência					
Média ± DP	50,2 ± 11	47,3 ± 14	52,3 ± 6,3	49 ± 9,9	0,340
Variação	32 a 66	23 a 69	45 a 63	42 a 46	

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

Tabela 19 - Quantificação da interferência da fadiga na vida do indivíduo através da Escala de Gravidade da Fadiga (FSS)

	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p
Escala de gravidade da fadiga					
Média ± DP	6,5 ± 0,4	5,8 ± 0,9	6,2 ± 0,4	5,5 ± 0,7	0,04*/0,005**
Variação	5,9 a 7	3,2 a 6,8	5,6 a 6,8	4,8 a 6	

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

** Mann Whitney com comparação entre os grupos de bandas bem marcadas (1a e 2a) e bandas sutis (1b e 2b)

6.6 Caracterização laboratorial dos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA.

Como já enfatizado em itens anteriores, a investigação sistemática dos pacientes com intolerância ao exercício de causa miopática se faz necessária. Portanto, antes de chegar ao achado de deleções múltiplas do mtDNA, os pacientes foram expostos a uma propedêutica detalhada de exames complementares, como evidenciado abaixo.

O exame ENMG foi realizado em 9 pacientes do grupo 1a, 9 pacientes do grupo 1b, 5 pacientes do grupo 2a e 2 pacientes do grupo 2b. Em todos os grupos foram observados exames normais e exames com padrão miopático (Tabela 20). Onze pacientes (38%) apresentaram ENMG com padrão miopático e em todos os subgrupos foram encontrados pacientes com ENMG com alterações miopáticas. Destaca-se a presença de padrão miopático em 50% dos pacientes do grupo 2a.

Várias dosagens séricas da enzima CK foram realizadas no decorrer do acompanhamento clínico dos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA no ANEM. Foram analisados o menor valor apresentado por cada paciente, para detectar pacientes nos quais a enzima estivesse sempre alterada; o maior valor da enzima, para identificar pacientes que pudessem ter apresentado, mesmo que eventualmente, episódios de lesão mais abrangente das fibras musculares; o valor médio das dosagens de CK realizados para cada paciente, que representaria o grau de lesão das fibras musculares em média.

Conforme pode ser observado na tabela 21, não houve diferença entre os subgrupos. Em 3 subgrupos houve pacientes que apresentaram dosagens séricas da CK sempre elevadas (28%, 18% e 17%, respectivamente dos grupos 1a, 1b e 2a) (Tabela 22). Em todos os grupos houve pacientes que apresentaram dosagens séricas da CK sempre normais (56%, 55%, 50% e 33%, respectivamente dos grupos 1a, 1b, 2a e 2b) (Tabela 23).

Tabela 20 - Achados eletroneuromiográficos

ENMG	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)
EMG				
Normal	3 (33%)	3 (27%)	2 (33%)	1 (33%)
Padrão miopático isolado	3 (33%)	3 (27%)	3 (50%)	1 (33%)
Padrão misto	0	1 (28%)	0	0
Radiculopatia	2 (22%)	1 (9%)	0	0
Síndrome do túnel do carpo	1 (11%)	3 (27%)	1 (17%)	0
Não tem exame documentado	0	2 (18%)	1 (17%)	1 (33%)

ENMG=eletroneuromiografia; EMG=eletromiografia se refere à etapa do exame realizada com eletrodo de agulha inserido no músculo esquelético; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

Tabela 21 - Valores das dosagens sérica da enzima creatina quinase

	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p*
CK mínima					
Média ± DP	171 ± 173	185 ± 129	84 ± 34	115 ± 59	0,504
Variação	47 a 583	48 a 323	53 a 150	38 a 181	
CK média					
Média ± DP	317 ± 267	287 ± 254	319 ± 418	195 ± 125	0,944
Variação	57 a 716	53 a 984	58 a 1243	53 a 356	
CK máxima					
Média ± DP	673 ± 964	430 ± 387	441 ± 572	323 ± 255	0,745
Variação	57 a 3231	61 a 1345	62 a 1701	68 a 672	

CK=creatinaquinase: valores normais para o gênero feminino até 170 U/L e para o gênero masculino até 195 U/L; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

Tabela 22 - Quantidade de pacientes que apresentaram ao menos uma dosagem de CK e lactato de esforço aumentadas

	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p*
CK elevada	5 (56%)	5 (45%)	3 (50%)	2 (67%)	0,959
Lactato de esforço	2 (22%)	5 (45%)	2 (33%)	2 (67%)	0,262

CK=creatinaquinase: valores normais para o gênero feminino até 170 U/L e para o gênero masculino até 195 U/L. Lactato de esforço > 4 mmol/L; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

Tabela 23 - Quantidade de pacientes que apresentaram todas as dosagens de CK e lactato de esforço sempre aumentadas

	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p*
CK elevada	2 (22%)	2 (18%)	1 (17%)	0	0,848
Lactato de esforço	2 (22%)	1 (9%)	0	1 (33%)	0,208

CK= creatinaquinase: valores normais para o gênero feminino até 170 U/L e para o gênero masculino até 195 U/L. Lactato de esforço > 4 mmol/L; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

As dosagens séricas de lactato ao repouso apresentaram valores baixos, próximos da normalidade. Não houve diferença estatística do lactato de esforço entre os subgrupos. Já quando analisamos o lactato de esforço máximo, os três subgrupos (1a, 1b e 2b) apresentaram uma média com valores considerados elevados, indicando uma disfunção mitocondrial. Apesar do subgrupo 2a, não ter tido uma média de lactato de esforço máximo acima de 4 mmol/L, ele apresentou um valor bem próximo (Tabela 24). No entanto, a maioria dos pacientes não apresentaram nenhum lactato de esforço aumentado (Tabela 22).

Tabela 24 - Valores das dosagens séricas de lactato

	1a (n=9)	1b (n=11)	2a (n=6)	2b (n=3)	p*
Lactato de repouso mínimo					
Média ± DP	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,5	0,135
Variação	0,8 a 3,8	0,9 a 1,9	0,8 a 1,6	0,8 a 2,1	
Lactato de repouso médio					
Média ± DP	2 ± 0,8	1,8 ± 0,3	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,5	0,135
Variação	0,8 a 3,8	1,4 a 2,4	1,0 a 2,7	1,4 a 2,6	
Lactato de repouso máximo					
Média ± DP	2,3 ± 0,9	2,4 ± 0,9	2,3 ± 0,8	2,6 ± 0,9	0,962
Variação	0,8 a 3,8	1,9 a 5,2	1,9 a 3,5	1,4 a 3,5	
Lactato de esforço mínimo					
Média ± DP	2,7 ± 0,9	2,6 ± 1,3	2,1 ± 0,9	3,1 ± 1,6	0,808
Variação	2 a 4,1	1,2 a 7,0	1,4 a 2,7	1,6 a 5,3	
Lactato de esforço médio					
Média ± DP	3,6 ± 1,7	3,6 ± 1,7	3,1 ± 1,6	4,9 ± 3,3	0,698
Variação	2 a 6,1	1,6 a 8,2	1,9 a 6	1,8 a 9,5	
Lactato de esforço máximo					
Média ± DP	4,8 ± 3,1	4,8 ± 2,4	3,9 ± 1,9	6,5 ± 4,7	0,717
Variação	1,6 a 9,6	2,0 a 9,4	2,0 a 6,8	2,1 a 13	

Lactato de repouso: valores normais até 2 mmol/L. Lactato de esforço > 4 mmol/L; 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

Todos os pacientes foram submetidos à biópsia muscular, no entanto os achados foram, em sua maioria, de anormalidades discretas ou inespecíficas. Os resultados dos ensaios enzimáticos da cadeia respiratória estão apresentados na

Tabela 25. Tais valores são semelhantes aos valores observados nos controles estabelecidos no laboratório experimental do nosso serviço (Complexo I: $5,02 \pm 1,52$ mmol/min/g tecido; Complexo II: $6,30 \pm 1,58$ mmol/min/g tecido; Complexo II + III: $3,09 \pm 0,80$ mmol/min/g tecido; Complexo III: $9,69 \pm 1,16$ mmol/min/g tecido; Complexo IV: $16,4 \pm 3,17$ mmol/min/g tecido; Citrato Sintetase: $14,6 \pm 3,8$ mmol/min/g tecido). Não houve diferença estatística entre os subgrupos.

Tabela 25 - Ensaios enzimáticos da cadeia respiratória em homogeneizados de músculo

Ensaios enzimáticos mmol/min/g tecido	1a (n=14)	1b (n=19)	2a (n=10)	2b (n=5)	p*
Complexo I					
Média $\pm$ DP	$4,3 \pm 0,9$	$4,1 \pm 1,7$	$4,5 \pm 2,1$	$5,3 \pm 1,0$	0,504
Variação	2,9 a 5,8	3,3 a 7,4	1,6 a 7,4	3,9 a 6,0	
Complexo II					
Média $\pm$ DP	$6,5 \pm 3,0$	$5,5 \pm 1,2$	$5,8 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,3$	0,701
Variação	4,1 a 14	3,9 a 7,4	4,7 a 7,2	4,7 a 5,2	
Complexo II+III					
Média $\pm$ DP	$3,0 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,6$	0,154
Variação	2,2 a 4,4	1,1 a 3,8	0,9 a 3,7	3,1 a 4,7	
Complexo III					
Média $\pm$ DP	$8,2 \pm 1,8$	$7,2 \pm 2,2$	$7,5 \pm 1,9$	$9,7 \pm 1,5$	0,322
Variação	5,0 a 11,5	5,0 a 9,5	3,1 a 10,7	7,6 a 11,1	
Complexo IV					
Média $\pm$ DP	$14,2 \pm 3,8$	$12,5 \pm 3,6$	$12,9 \pm 1,6$	$15,1 \pm 3,5$	0,726
Variação	7,0 a 17,8	10,7 a 14,5	6,1 a 19,2	12,6 a 20,1	
Citrato sintase					
Média $\pm$ DP	$13 \pm 2,3$	$12,6 \pm 3,6$	$14,2 \pm 2,4$	$14,4 \pm 0,9$	0,633
Variação	9,6 a 17	10,4 a 17,6	8,4 a 18,6	13,2 a 15,2	

1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis.

* Kruskal-Wallis com comparação entre os quatro grupos.

7. DISCUSSÃO

A intolerância ao exercício é a incapacidade de desempenhar atividade física normalmente, caracterizada por fadiga, mialgia e/ou câibras desencadeadas pelo esforço físico (FLAHERTY et al, 2001; FINSTERER & DRORY, 2016). É um sintoma inespecífico e subjetivo, porém muito frequente nos pacientes com mitocondriopatias, incluindo aquelas decorrentes de mutações no mtDNA (DUMOULIN et al., 1996; ANDREU et al., 1999; GAMBELLO et al., 2006). A identificação de deleções múltiplas do mtDNA em pacientes com intolerância ao exercício foi descrita pela primeira vez em 1991 em dois irmãos (OHNO et al., 1991), no entanto, neste relato de caso, os pacientes apresentaram rabdomiólise e alterações significativas de disfunção mitocondrial na biópsia muscular. Depois disso, houve pouca evolução do conhecimento a respeito da associação de deleções múltiplas do mtDNA com quadros isolados de intolerância ao exercício (CARVALHO, 2012). Dessa forma, por se tratar de um sintoma de difícil caracterização, o presente trabalho se dedicou a avaliar de forma mais metódica esses pacientes, através de questionários elaborados para caracterização dos sintomas de intolerância ao exercício. Avaliamos adicionalmente achados do exame físico, e exames laboratoriais.

Como visto na investigação laboratorial, muitos pacientes não apresentam anormalidades significativas nos exames auxiliares da investigação. A minoria dos pacientes apresentou ENMG com padrão miopático, alteração de CK e aumento do lactato após esforço físico. Na biópsia muscular houve o predomínio de anormalidades discretas e inespecíficas, o que já era esperado em casos com quadro isolado de intolerância ao exercício. Tais achados estão de acordo com a literatura, a qual evidencia estudos que desencorajam a realização de biópsia muscular para investigação diagnóstica de pacientes com intolerância ao exercício como sintoma isolado. Destaco um trabalho que avaliou 240 biópsias musculares de pacientes com mialgia isolada, relacionada ao exercício ou não, e encontrou anormalidades discretas ou inespecíficas na maioria (Filosto *et al.* 2007). Nos ensaios enzimáticos da cadeia respiratória também não se observam alterações diagnósticas.

No entanto, a ausência de anormalidades significativas não descarta o diagnóstico de doença mitocondrial, tornando o processo de investigação etiológica mais complexa, em especial nesses quadros clínicos inespecíficos.

Assim sendo, mesmo na ausência de marcadores bioquímicos de disfunção mitocondrial, a identificação de deleções múltiplas do mtDNA pode representar um achado diagnóstico. Nessa circunstância, identificar alguma influência do padrão das bandas que representam as deleções múltiplas do mtDNA nas características clínico-laboratoriais pode contribuir para a determinação de que essa alteração molecular se relacione à causa da intolerância ao exercício. É, portanto, imprescindível uma melhor caracterização clínica dos pacientes com intolerância ao exercício com deleções múltiplas do mtDNA. Para tal objetivo, foram aplicados questionários para caracterização da mialgia, da fadiga e das câibras, sendo as duas primeiras as principais queixas referidas por esses pacientes. Em um primeiro momento, no entanto, é necessário demonstrar a reprodutibilidade das respostas ao questionário aplicado, uma vez que se trata de um instrumento relativamente novo, elaborado por nosso grupo (Trindade *et al.*, 2015) e aperfeiçoado pelo atual trabalho. Ainda, os sintomas da intolerância ao exercício, em especial a fadiga, apresentam algum grau de subjetividade, o que poderia levar à variação das respostas em momentos distintos. Houve, entretanto, boa reprodutibilidade das respostas. Avaliamos também possível diferença nas respostas quando aplicadas presencialmente, durante consulta no ANEM, ou por telefone, com o paciente no conforto de sua casa. Não foram observadas variações em decorrência da situação em que os questionários foram aplicados (presencial ou por telefone), dessa forma podendo ser aplicados à distância. O tempo de aplicação de 20 minutos para os três questionários também demonstrou-se viável para uma aplicação na prática diária do médico especialista. Com relação ao questionário BPI, houve uma excelente reprodutibilidade, exceto para as perguntas “sua dor agora” e “interferência nas atividades em geral” que apresentaram CCI moderado, o que pode ser justificado pela variação entre diferentes momentos de aplicação do questionário e por se tratar de uma pergunta mais abrangente e subjetiva, respectivamente. Já a FSS mostrou resultados conflitantes em relação às afirmações “a fadiga causa problemas frequentes para mim”, “a fadiga atrapalha o cumprimento de obrigações e responsabilidades e “o exercício desencadeia a fadiga em mim”. Como já enfatizado,

a fadiga é um sintoma que guarda maior subjetividade, especialmente quando se considera a percepção de fadiga, como é o caso da escala utilizada.

De uma forma geral, observou-se até o momento o predomínio de mulheres no grupo de intolerância ao exercício com deleções múltiplas do mtDNA, levando a questionar se o processo patológico suscita uma predileção pelo gênero feminino ou se as mulheres procuram mais atendimento médico do que os homens. Com relação à faixa etária de início dos sintomas, observou-se o acometimento de indivíduos em idade produtiva, ressaltando a importância de questões sociais e econômicas.

Destaca-se também a alta prevalência dos sintomas de mialgia, fadiga e câibras nesses pacientes, com ênfase na mialgia como o sintoma inicial e de maior importância para a maioria dos pacientes. Destaca-se ainda a queixa principal de fadiga no grupo 1a (bandas múltiplas contínuas bem marcadas), aparentemente mais acometido, e de mialgia no grupo 1b (bandas múltiplas contínuas sutis) levando à suposição de que se o paciente que tem menos fadiga faria mais exercício, logo teria mais mialgia.

Como já descritos em trabalhos anteriores (Jensen et al. 2005), a dor crônica é um sintoma muito comum nas doenças neuromusculares e nosso trabalho vem reforçar a importância da mialgia no contexto das deleções múltiplas do mtDNA.

Com relação à mialgia, a maioria dos pacientes acabou evoluindo para dores musculares multifocais ou difusas, o que evidencia a importância de um diagnóstico precoce para instaurar um tratamento para o paciente. Já as câibras parecem ser mais estáveis ao longo do tempo, apesar de que apenas 10% dos pacientes apresentavam câibras como sintoma inicial e no momento atual 69% dos pacientes queixavam-se de câibras, reforçando a alta incidência deste sintoma nestes pacientes e a importância de questionar sobre tal sintoma na anamnese.

Apesar da atividade física ser o principal fator desencadeante dos sintomas de mialgia, fadiga e câibras, atenção especial deve ser dada para outros fatores como estresse emocional e jejum, sintomas poucos questionáveis em uma entrevista clínica. Importante ressaltar que 50% dos pacientes do grupo 2a referiram o jejum como fator desencadeante, o que nos leva a questionar a presença de pacientes com lipidose neste grupo, pois neste tipo de miopatia metabólica o jejum é fator desencadeante de sintomas (PENNISI & GARIBALDI & ANTONINI, 2018).

No contexto da intolerância ao exercício, a mialgia e as câibras tendem a ser mais incidentes com a atividade física mais prolongada, enquanto que a fadiga com a atividade física mais precoce. Com relação aos fatores de melhora da dor e da fadiga, o repouso demonstrou-se de fundamental importância quando os sintomas são desencadeados pelo esforço físico.

A maioria dos pacientes fazem algum tipo de tratamento (farmacológico/não farmacológico) com o objetivo de melhorar a mialgia e fadiga. A reabilitação tem sido uma das medidas terapêuticas e de grande aderência, principalmente, em pacientes com mialgia, apresentando alguma melhora da mialgia na maioria dos pacientes e em menor escala na melhora da fadiga.

Quando avaliadas a interferência da mialgia e fadiga no dia a dia, os escores foram considerados altos, implicando piora na qualidade de vida destes pacientes (KRUPP et al., 1989).

Na literatura, um único trabalho publicado em 1991, evidenciou 2 irmãos com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA. No entanto, havia presença de mioglobínúria e piora com uso do álcool, além de alterações marcantes de disfunção mitocondrial na biópsia muscular (OHNO *et al.*, 1991). O presente trabalho não houve pacientes com rabdomiólise e os achados na biópsia muscular evidenciaram alterações sutis ou inespecíficas, o que mostra um perfil diferente de pacientes relatado neste estudo anterior.

Em trabalho anterior realizado em nosso serviço, os sintomas de mialgia, fadiga e câibras foram muito frequentes nos pacientes com miopatias metabólicas. (TRINDADE *et al.*, 2015). O atual trabalho evidenciou a elevada frequência desses sintomas nos pacientes com deleções múltiplas do mtDNA, o que ressalta a estreita relação dos mesmo com a disfunção do metabolismo energético celular. Outros achados coincidiram, como ocorrência de mialgia como sintoma mais importante, sendo focal no início do quadro com evolução para multifocal ou difusa em sua maioria e presença da atividade física como o principal desencadeante da mialgia e fadiga. Portanto, esses achados são comuns às miopatias metabólicas em geral, não sendo sugestivo de deleções múltiplas do mtDNA.

Uma outra etapa do trabalho foi avaliar se haveria diferença clínica e laboratorial entre os diferentes subgrupos de acordo com o padrão das bandas das deleções múltiplas do mtDNA. A pesquisa de deleções múltiplas do mtDNA foi realizada pelo método de PCR, o que detecta quantidades menores de mtDNA com

deleção. Assim sendo, os pacientes com padrão de bandas múltiplas mais sutis, a alteração do mtDNA pode não se relacionar ao quadro clínico apresentado. Portanto, de forma intuitiva esperaríamos diferenças entre os subgrupos, com evidência de maior comprometimento na atividade da cadeia respiratória nos pacientes com bandas múltiplas bem marcadas. Do ponto de vista laboratorial, observamos uma menor frequência de ENMG com padrão miopático e um média das CKs menores nos pacientes do grupo 2b.

Na análise dos sintomas, os pacientes do grupo com bandas bem marcadas apresentaram de forma significativa um escore do FSS e intensidade média da fadiga pela escala numérica maiores do que os com bandas sutis. Da mesma forma, quando comparado os quatros subgrupos, os pacientes do subgrupo 2b apresentaram de forma significativa um escore no FSS e intensidade média da fadiga pela escala numérica menores em relação aos demais subgrupos. Assim sendo, a sintomatologia bem caracterizada de mialgia, fadiga ou câibras desencadeadas pelo esforço físico sem outros fatores que possam influenciar de forma significativa, reforça a influência das deleções múltiplas nos sintomas. Destaque especial se dá a importância da caracterização na fadiga na intolerância ao exercício, pois foi o único sintoma que fez diferenciação entre os grupos.

Em estudo recente em nosso serviço, através da identificação de deficiência de consumo de O₂ pela cadeia respiratória utilizando respirometria de alta resolução em pacientes com deleções múltiplas do mtDNA deste mesmo grupo, o coloca em evidência que essas deleções são pelo menos em parte responsáveis pelo desenvolvimento da intolerância ao exercício (ZUCOCOLOTTO, 2019).

O presente estudo abre uma perspectiva de um olhar diferenciado para pacientes com intolerância ao exercício de forma isolada, sintoma muitas vezes negligenciado nos atendimentos, ainda mais se não há outra evidência clínica e/ou laboratorial evidente. O questionário para caracterização clínica de mialgia, fadiga e câibras pode ser um instrumento de anamnese dirigida de grande valia nestes casos e seu tempo de aplicação é viável em uma consulta médica.

A ocorrência de deleções múltiplas do mtDNA isolada é um achado inespecífico. Além da associação com defeitos genéticos em genes nucleares responsáveis pela replicação e manutenção do mtDNA, pode também surgir de processos patológicos secundários, como já demonstrado em miopatias crônicas, por exemplo miosite por corpúsculo de inclusão (LINDGREN et al., 2015). Assim

sendo, este estudo abre perspectiva para investigações causais das deleções múltiplas do mtDNA nestes pacientes com intolerância ao exercício.

8. CONCLUSÃO

O questionário elaborado para caracterização da mialgia, fadiga e câibras, apresentou excelente reprodutibilidade das questões, com fácil entendimento das perguntas pelos pacientes. Através deste questionário e de outros dois instrumentos validados para investigação da mialgia (BPI) e fadiga (FSS), pudemos caracterizar melhor tais sintomas neste contexto de intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA.

Há uma maior prevalência de mulheres acometidas, além da idade de início ocorrer em sua maioria na idade produtiva. Foi evidenciada alta prevalência destes três sintomas com destaque para a mialgia como o sintoma inicial mais frequente e de maior importância, seguido da fadiga. A maioria dos pacientes acabaram evoluindo para dores musculares multifocais ou difusas no decorrer da evolução e as câibras com tendência a serem mais estáveis. Além da atividade física ser o principal fator desencadeante dos sintomas, estresse emocional e jejum também podem ser. A mialgia e as câibras tendem a ser mais incidentes com a atividade física mais prolongada, enquanto que a fadiga com a atividade física mais precoce. Com relação aos fatores de melhora da dor e da fadiga, o repouso demonstrou-se de fundamental importância. Assim como tratamento farmacológico e reabilitação também serem de grande importância para controle dos sintomas. Destaca-se também o quanto a mialgia e a fadiga pioram a qualidade de vida destes pacientes.

A classificação das bandas das deleções múltiplas do mtDNA, apresentadas no trabalho, também tende a refletir, de certa forma, a gravidade da disfunção mitocondrial e consequentemente da gravidade dos sintomas. O achado clínico com resultado estatístico significativo que dá sustentação a essa afirmação é a diferença no escore de gravidade da fadiga pelo FSS e na intensidade da fadiga pela escala numérica entre os grupos, sendo pior naqueles com deleções múltiplas de mtDNA com bandas bem marcadas.

REFERÊNCIAS

ALTMAN DG. Practical statistic for medical research. London: Chapman & Hall, 1991.

American Psychiatric Association, Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 - SCID-5-CV, versão clínica, 2013.

ANDERSON, S. et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. **Nature**, v. 290, p. 457-465, 1981.

ANDREWS, R. M. et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. **Nat. Genet.**, v. 23, p. 147, 1999.

BONICA, J.J. **The management of pain**. V.1, p.18, Second edition. 1990.

CARROZZO, R. et al. Multiple mtDNA deletions features in autosomal dominant and recessive diseases suggest distinct pathogeneses. **Neurology**, v. 50, p. 99-106, 1998.

CARVALHO E.H.T. Caracterização clínica e função mitocondrial na intolerância ao exercício de origem muscular. Tese de Doutorado, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. 2012.

CLEELAND, C.S.; RYAN, K.M. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. **Ann Acad Med Singapore**, v. 23, p. 129-138, 1994.

CLEELAND, C. S. et al. Pain and Its Treatment in Outpatients with Metastatic Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 330, p.592-596, 1994.

DAUT, R.; CLEELAND, C. S.; FLANERY, R. C. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. **Pain**. 17, 197 – 210, 1983.

DAVIS, L.G., M.D. DIBNER, J.F. BATTEY. **Methods in molecular biology**. Elsevier, New York. 47-50, 1986.

DELORME, T.; BOUREAU, F.; EYMARD, B.; LAFORET, P.; COTTREL, F. Clinical study of chronic pain in hereditary myopathies. **European Journal of Pain**, v. 8, p. 55-61, 2004.

DEVRIES, M. C.; TARNOPOLSKY, M. A. Muscle physiology in healthy men and women and those with myopathies. **Neurologic Clinics**, v. 26, p. 115-148, 2008.

DIMAURO, S.; SCHON, E.A. Mitochondrial Respiratory - Chain Diseases. **N Engl J Med**, v. 348, p. 2656-2668, 2003.

DUMOULIN, R. et al. A novel gly290asp mitochondrial cytochrome b mutation linked to a complex III deficiency in progressive exercise intolerance. **Molecular and Cellular Probes**, v. 10, p. 389-391, 1996.

EL-HATTAB A. W.; CRAIG W. J.; WONG L. J. C.; SCAGLIA F. Mitochondrial DNA Maintenance Defects Overview. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1863, ed. 6 p. 1993-2019, 2018.

FALEIROS SOUSA, F.A.E. Dor: o quinto sinal vital. **Rev. Latino Am. Enfermagem** v.10, p. 446 -447. 2002.

FILOSTO, M.; TONIN, P.; VATTEMI G.; BERTOLASI, L.; SIMONATI A.; RIZZUTO N.; TOMELLERI G. The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. **Neurology**, v. 68, n. 3, p. 181-186, 2007.

FINE, P.G.; Long-term consequences of chronic pain: mounting evidence for pain as a neurological disease and parallels with other chronic disease states. **Pain Med**, v. 12, n. 7, p. 996-1004, 2011.

FINSTERER J.; MAHJOUB S. Z. **Fatigue in healthy and diseased individuals**. v. 31, p. 562-75, 2014

FINSTERER, J.; DRORY, V. Wet, volatile, and dry biomarkers of exercise-induced muscle fatigue. **BMC Musculoskeletal disorders**, v. 17, p. 40, 2016.

FLAHERTY, K.R. et al. Unexplained exertional limitation: characterization of patients with a mitochondrial myopathy. **Am J Resp Crit Care Med**, v. 164, p. 425-432, 2001.

FLEISS JL, COHEN J. The equivalence of weighted kappa and intraclass correlation coefficient as measures of reliability. **Educ Psychol Meas**. V. 33 p. 613-619, 1973.

FRIEDMAN, J. R., NUNNARI, J. Mitochondrial form and function. **Nature**, v. 505, 335–343, 2014.

GAMBELLO MJ, RAI BAI, CHEN TJ, DIMACHKIE M, WONG LJ. Exercise intolerance associated with a novel 8300T > C mutation in mitochondrial transfer RNAlys. **Muscle Nerve**, v. 34, p. 437-43, 2006.

GRAHAM, C.D. ; et al. A systematic review of quality of life in adults with muscle disease. **J. Neurol**, v. 258, n. 9, p. 1581-92, 2011.

HOLT, I.J.; HARDING, A.E.; MORGAN-HUGHES, J.A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. **Nature**, v. 331, p. 717-719, 1988.

JENSEN, M.P. et al. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. **Arch. Phys. Med. Rehabilitation**, v. 86, p. 1155-1163, 2005.

KEIGHTLEY, J. A. et al. Mitochondrial encephalomyopathy and complex III deficiency associated with a stop-codon mutation in the cytochrome *b* gene. **Am J Hum Genet**, v. 67, p. 1400-1410, 2000.

KENT-BRAUN JA. Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. **Eur J Appl Physiol ocupa Physiol**, v. 80, p. 57-63, 1999.

KIMURA J. Eletrodiagnóstico em doenças de nervo e músculo. 4ª edição, p. 300, 2015.

KLUGER B. M.; Krupp L.B.; Enoka R. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. **Neurology**, v. 80, p. 409-416, 2013.

KNICKER A. J.; RENSHAW I.; OLDHAM A.R.; CAIRNS S. P. Interactive processes link the multiple symptoms of fatigue in sport competition. **Sports Med**, V. 41, p. 307-28, 2011.

KRUPP, L.B. et al. The Fatigue Severity Scale Application to Patients with Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. **Arch Neurol**, v. 46, p. 1121—1123, 1989.

KRUPP, L. B.; POLLINA, D. A. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. **Current Opinion in Neurology**, v. 9, p. 456-460, 1996.

LAYZER, R. Muscle pain, cramps and fatigue. In: **Miology**. Second edition, v. 2, 1994.

LINDGREN U, ROOS S, HEDBERG OLDFORS C, MOSLEMI AR, LINDBERG C, OLDFORS A. Mitochondrial pathology in inclusion body myositis. **Neuromuscul Disord** . v. 25, n.4, p. 281-288, 2015.

MANCUSO, M. et al. Nation-wide Italian Collaborative Network of Mitochondrial Diseases. Fatigue and exercise intolerance in mitochondrial diseases. Literature revision and experience of the Italian Network of mitochondrial diseases. **Neuromuscul Disord**, v. 22, Suppl 3, p. S226-229, 2012.

MAYES, R, HARDMAN, A.E., WILLIAMS, C. The influence of training on endurance and blood lactate concentration During submaximal exercise. **Brit.J.Sports Med**, v. 21, n. 3, pp. 119-124, 1987.

MILLER T. M., LAYZER R. B. Muscle cramps. **Muscle Nerve**, v. 32, p. 431-42, 2005.

MILLER K. C., STONE M. S., HUXEL K. C., EDWARDS J. E. Exercise-associated muscle cramps: causes, treatment, and prevention. **Sports Health**, v.2, p.279-83, 2010.

MINETTO MA, HOLOBAR A, BOTTER A, FARINA D. Origin and development of muscle cramps. **Exerc Sport Sci Ver**, v.41, p. 3-10, 2013.

MITCHELL, P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism. **Nature**, v. 191, p. 144-148, 1961.

MOCHEL, F. et al. Splice Mutation in the Iron-Sulfur cluster scaffold protein ISCU causes myopathy with exercise intolerance. **The American Journal of Human Genetics**, v. 82, p. 652-660, 2008.

OFNER, M., WONISCH, M., FREI, M., TSCHAKERT, G., DOMEJ, W., KRÖPFL, J., HOFMANN, P. Influence of Acute Normobaric Hypoxia on Physiological Variables and Lactate Turn Point Determination in Trained Men. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 13, p. 774-781, 2014.

OHNO, K. et al. Mitochondrial DNA deletions in inherited recurrent myoglobinuria. **Ann Neurol**, v. 29, p. 364-369, 1991.

OSELLAME, L. D., BLACKER, T. S. & DUCHEN, M. R. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab**, v.26, p.711–23, 2012.

PAVAN, K. *et al.* Avaliação da fatigabilidade em pacientes com esclerose múltipla através do dinamômetro manual. **Arq. Neuropsiquiatr**, v. 64, p. 283-286, 2006.

PENNISI EM, GARIBALDI M, ANTONINI G., Lipid Myopathies. **J Clin Med**. v. 23, p: 472, 2018.

QUINZII, C. M.; DIMAURO S.; HIRANO, M. Human coenzyme Q10 deficiency. **Neurochem Res**, v. 32, p. 723-727, 2007.

QUINZII, C. M.; HIRANO, M.; DIMAURO S. CoQ10 deficiency diseases in adults. **Mitochondrion**, v. 7(Suppl), p. S122-S126, 2008.

SCOTT E, EAGLE M, MAYHEW A, ET AL. Development of a Functional Assessment Scale for Ambulatory Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. **Physiother Res Int**. v.17, p. 101-109, 2012.

SMITH, B. H. et al. The impact of chronic pain in the community. **Family Practice**, v. 18, p. 292-299, 2001.

SOBREIRA, C. et al. Mitochondrial encephalomyopathy with coenzyme Q10 deficiency. **Neurology**, v. 48, p. 1238-1243, 1997.

SOBREIRA, C.; MARQUES, W.JR; BARREIRA, A.A. Myalgia as the revealing symptom of multicore disease and fiber type disproportion myopathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 74, p. 1317-1319, 2003.

TAIVASSALO, T.; REDDY, H.; MATTHEWS, P. M. Muscle responses to exercise in health and disease. **Neurologic Clinics**, v. 18, p. 15-34, 2000.

TARNOPOLSKY, M., STEVENS, L., MACDONALD, J.R., RODRIGUEZ, C., MAHONEY, D., RUSH, J., MAGUIRE, J. Diagnostic utility of a modified forearm ischemic exercise test and technical issues relevant to exercise testing. **Muscle Nerve**, v. 27, p. 359–366, 2003.

TARNOPOLSKY M., RAHA S. Exercise testing as a diagnostic entity in mitochondrial myopathies. Mitochondrion. **Med Sci Sports Exerc**, v.4, p.529–542, 2005.

TOLEDO, F. O. Adaptação cultural do Inventário Breve da Dor para a língua portuguesa no Brasil e o teste de suas propriedades psicométricas. Dissertação (Mestrado). Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil, 2008.

TOLEDO, F. O. Validação do teste dinamométrico de contração voluntária máxima isotônica durante 5 minutos e identificação de fadiga patológica em pacientes com intolerância ao exercício físico. Dissertação (Doutorado). Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil, 2012.

TOLEDO, F. O.; BARROS P. S.; HERDMAN M., VILAGUT G.; REIS G. C.; ALONSO J.; FERREIRA DA ROSA SOBREIRA C. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian version of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire. **J Pain Symptom Manage**, v. 46, p. 121-130, 2013.

TRINDADE, K. B. B. Avaliação de mialgia, fadiga e câibra em pacientes com miopatia. Dissertação (Mestrado). Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil, 2015.

VAN ADEL, BA; TARNOPOLSKY, MA. Metabolic myopathies: update 2009. **J Clin Neuromuscul Dis**, v.10, p. 97–121, 2009.

VLADUTIU, G. D.; HEFFNER, R. R. Succinate dehydrogenase deficiency. A qualitative and quantitative assessment in muscle. **Arch Pathol Lab Med**, v. 124, p. 1755-1758, 2000.

WAHEED, W.; PESTRONK, A. Muscle pain and cramps. **In: Neurology in clinical practice. Principles of diagnosis and management**. Fourth Edition. v. 1, 2004.

WALLACE, D.C. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. **Science**, v. 242, p. 1427-1430, 1988.

ZEVIANI, M et al. Mitochondrial diseases. **Neurol. Clin**, v. 7, p. 123-156, 1989.

ZEVIANI, M.; PETRUZZELLA, V.; CARROZZO, R. Disorders of nuclear-mitochondrial intergenomic signalling. **J Bioenerg Biomembr**, v. 29, p. 121-130, 1997.

ZEVIANI, M.; DI DONATO, S. Mitochondrial disorders. **Brain**, v. 127, p. 2153-2172, 2004.

ZIMORSKI, V. et al. Endosymbiotic theory for organelle origins. **Curr Opin Microbiol**, v. 22C, p. 38-48, 2014.

ZUCCOLOTTO DOS REIS, F.H. Electron transport chain study on exercise intolerance resulting from multiple deletions in mitochondrial DNA. 2019. 97 pages. Thesis (PhD) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

ANEXOS

ANEXO A: QUESTIONÁRIO PARA CARACTERIZAÇÃO DE MIALGIA, FADIGA E CÃIBRA

Iniciais: _____ Idade: _____ Registro:

_____ Data: _____

QUESTIONÁRIO PARA CARACTERIZAÇÃO DE MIALGIA, FADIGA E CÃIBRA

DOR

1. Você tem dor?
() NÃO () SIM
2. Você tem dor muscular (dor no músculo, mialgia)?
() NÃO () SIM
3. Você tem dor em outros locais?
() NÃO () SIM
4. Se sim, quais são estes outros locais?
 - a. Articular () NÃO () SIM descrever _____
 - b. Cefaleia () NÃO () SIM descrever _____
 - c. Abdominal () NÃO () SIM descrever _____
 - d. Outra () NÃO () SIM descrever _____

(Descrever o local, intensidade, duração, fatores associados, de melhora e piora).

5. Você considera essas dores parte da sua doença? Ou seja, essas dores são sintomas da sua doença?
() NÃO
() SIM, ESPECIFICAR quais das dores fazem parte da doença _____
6. Você considera a dor muscular o principal (mais importante) sintoma da sua doença?
() NÃO, ESPECIFICAR qual o principal sintoma da sua doença _____
() SIM
7. Quando a dor muscular se iniciou?
Idade de início: _____
7a. Quanto tempo depois que iniciou a doença que você começou a ter dor muscular?
Início da dor em relação ao início da doença _____
8. No Início do quadro, a dor muscular era:
 - a. Focal sempre no mesmo local (Considerar no mesmo local se permanecer no mesmo segmento corporal: cabeça, pescoço, braço, antebraço, mão, tórax anterior, tórax posterior, abdome, região lombar, coxa, perna, pé)

- b. Focal com alternância de local
- c. Multifocal (dor em mais de um segmento corporal)
- d. Difusa (a diferença do multifocal é que não consegue definir locais da mialgia)

(Caso haja duas possibilidades, marcar a característica mais frequente)

9. Atualmente a dor muscular é:

- a. Focal sempre no mesmo local (Considerar no mesmo local se permanecer no mesmo segmento corporal: cabeça, pescoço, braço, antebraço, mão, tórax anterior, tórax posterior, abdome, região lombar, coxa, perna, pé).
- b. Focal com alternância de local.
- c. Multifocal (dor em mais de um segmento corporal ao mesmo tempo)
- d. Difusa (a diferença do multifocal é que não consegue definir locais da mialgia)

(Caso haja duas possibilidades, marcar a característica mais frequente)

10. Marcar com um X o tipo predominante da sua dor muscular e com um círculo os demais tipos da sua dor muscular, caso haja:

- a. Queimação
- b. Latejante
- c. Pontada
- d. Outra _____

11. Qual a intensidade da sua dor muscular na maioria das vezes (graduar de 0 a 10, onde 0 significa sem dor e 10 a dor mais forte que consegue imaginar)

12. A sua dor muscular é:

Constante () ou Episódica ()

(Quando permanece o tempo todo ela é constante e quando ela desaparece em algum momento do dia, ela é episódica).

13. Se a dor muscular for episódica, qual a frequência?

a. mais ou menos quantas vezes teve dor muscular na última semana?

b. mais ou menos quantas vezes teve dor muscular no último mês?

c. mais ou menos quantas vezes teve dor muscular no último ano?

14. Marcar com um X o principal fator que desencadeia a dor muscular (ou que agrava a dor caso ela seja constante) e com um círculo outros fatores que também desencadeiam (ou agravam) a dor muscular:

- a. nenhum
- b. atividade física
- c. estresse emocional
- d. jejum
- e. outros _____

15. Como atividade física inclui todas as atividades que requeiram movimento, quais tipos de atividade física desencadeiam sua dor muscular?

a. atividades de cuidados pessoais: () Sim () Não () Não se aplica.

- b. atividades de cuidados domésticos (exemplo_____): ()Sim ()Não ()Não se aplica.
 - c. atividades no trabalho (profissão: _____): ()Sim ()Não ()Não se aplica.
 - d. caminhada: ()Sim ()Não ()Não se aplica.
 - e. corrida: ()Sim ()Não ()Não se aplica.
 - f. andar de bicicleta: ()Sim ()Não ()Não se aplica.
 - g. exercícios com peso: ()Sim ()Não ()Não se aplica.
 - h. outros _____
16. Caso a atividade física seja o principal fator desencadeante da dor muscular, em que momento a dor muscular se inicia (ou momento em que a dor se agrava caso ela seja constante)?
- a. No início da atividade física
 - b. Só com atividade física prolongada
 - c. Logo após terminar a atividade física
 - d. Muito depois de terminar a atividade física
 - e. Outro (especificar): _____
17. Responder caso a atividade física não seja o principal fator desencadeante. Em que o momento a dor muscular se inicia?
- a. Logo que se inicia o fator desencadeante
 - b. Só depois de longo tempo de duração do fator desencadeante
 - c. Logo após cessar o fator desencadeante
 - d. Muito tempo depois de cessar o fator desencadeante
 - e. Outro (especificar): _____
18. Quanto tempo costuma durar sua dor muscular? _____
19. Marcar com um X o principal fator que melhora a dor muscular e com um círculo outros fatores que também ajudam a melhorar a dor muscular:
- a. repouso. Se sim quanto tempo precisa repousar para melhorar a dor? _____
 - b. alimentar-se. Se sim, quanto tempo após alimentar-se a dor melhora? _____
 - c. continuar fazendo a atividade física (se mesmo com a dor muscular você mantiver a atividade física a dor vai melhorando?)
 - d. outros _____
20. Algum tratamento melhora sua dor muscular?
- () NÃO
 - () SIM, QUAL TRATAMENTO? _____
21. Você faz reabilitação para melhorar sua dor muscular?
- () NÃO () SIM
22. Se faz reabilitação, ela melhora a sua dor?
- () NÃO () SIM

FADIGA

(O Termo fadiga é explicado antes para o paciente como perda da capacidade de fazer ou perda de energia ou cansaço).

1. Você tem fadiga?
() NÃO () SIM
2. Você considera a fadiga parte da sua doença? Ou seja, a fadiga é um dos sintomas da sua doença?
() NÃO () SIM
3. Você considera a fadiga o principal (mais importante) sintoma da sua doença?
() NÃO, ESPECIFICAR qual o principal sintoma da sua doença _____
() SIM
4. Quando a fadiga se iniciou?
Idade de início: _____,
4a.Quanto tempo depois que iniciou a doença que você começou a ter fadiga?
Início da fadiga em relação ao início da doença: _____
5. Qual a intensidade da fadiga na maioria das vezes? (graduar de 0 a 10. Zero significa sem fadiga e 10 a fadiga mais intensa que consegue imaginar):

6. A fadiga é:
Constante () ou Episódica ()
(Quando permanece o tempo todo ela é constante e quando ela desaparece em algum momento do dia, ela é episódica).
7. Se a fadiga for episódica, qual a frequência?
 - a. mais ou menos quantas vezes teve fadiga na última semana?

 - b. mais ou menos quantas vezes teve fadiga no último mês?

 - c. mais ou menos quantas vezes teve fadiga no último ano?

8. Marcar com um X o principal fator que desencadeia a fadiga (ou que agrava a fadiga caso ela seja constante) e com um círculo outros fatores que também desencadeiam (ou agravam) a fadiga:
 - a. Nenhum
 - b. atividade física
 - c. estresse emocional
 - d. jejum
 - e. outros _____
9. Como atividade física inclui todas as atividades que requeiram movimento, quais tipos de atividade física desencadeiam sua fadiga?
 - a. atividades de cuidados pessoais: ()Sim ()Não ()Não se aplica.

- b. atividades de cuidados domésticos (exemplo: _____): () Sim () Não () Não se aplica.
- c. atividades no trabalho (profissão: _____): () Sim () Não () Não se aplica.
- d. caminhada: () Sim () Não () Não se aplica.
- e. corrida: () Sim () Não () Não se aplica.
- f. andar de bicicleta: () Sim () Não () Não se aplica.
- g. exercícios com peso: () Sim () Não () Não se aplica.
- h. outros _____

10. Caso a atividade física seja o principal fator desencadeante da fadiga, em que momento a fadiga se inicia (ou momento em que a dor se agrava caso ela seja constante)?

- a. No início da atividade física
- b. Só com atividade física prolongada
- c. Logo após terminar a atividade física
- d. Muito depois de terminar a atividade física
- e. Outro (especificar): _____

11. Responder caso a atividade física não seja o principal fator desencadeante. Qual o momento em que a fadiga se inicia?

- a. Logo que se inicia o fator desencadeante
- b. Só depois de longo tempo de duração do fator desencadeante
- c. Logo após cessar o fator desencadeante
- d. Muito tempo depois de cessar o fator desencadeante
- e. Outro (especificar): _____

12. Quanto tempo costuma durar sua fadiga? _____

13. Marcar com um X o principal fator que melhora a fadiga e com um círculo outros fatores que também ajudam a melhorar a fadiga:

- a. repouso. Se sim quanto tempo precisa repousar para melhorar a fadiga? _____
- b. alimentar-se. Se sim, quanto tempo após alimentar-se a fadiga melhora? _____
- c. continuar fazendo a atividade física (se mesmo com a fadiga você mantiver a atividade física a fadiga vai melhorando?)
- d. outros _____

14. Algum tratamento melhora sua fadiga?

() NÃO

() SIM, QUAL TRATAMENTO? _____

15. Você faz reabilitação para melhorar sua fadiga?

() NÃO () SIM

16. Se faz reabilitação, ela melhora a sua fadiga?

() NÃO () SIM

CÃIBRA

1. Você tem cãibra?
() NÃO () SIM
2. Você considera a cãibra parte da sua doença? Ou seja, a cãibra é um dos sintomas da sua doença?
() NÃO () SIM
3. Você considera a cãibra o principal (mais importante) sintoma da sua doença?
() NÃO, ESPECIFICAR qual o principal sintoma da sua doença_____
() SIM
4. Quando a cãibra se iniciou?
Idade:_____
 - 4a. Quanto tempo depois que iniciou a doença que você começou a ter cãibras?
Início das cãibras em relação ao início da doença: _____
5. No Início do quadro, as cãibras eram:
 - a. Focais sempre no mesmo local (Considerar no mesmo local se permanecer no mesmo segmento corporal: cabeça, pescoço, braço, antebraço, mão, tórax anterior, tórax posterior, abdome, região lombar, coxa, perna, pé)
 - b. Focais com alternância de local
 - c. Multifocais (cãibras em mais de um segmento corporal ao mesmo tempo)
 - d. Outra

(Caso haja duas possibilidades, marcar a característica mais frequente)
6. Atualmente as cãibras são:
 - a. Focais sempre no mesmo local (Considerar no mesmo local se permanecer no mesmo segmento corporal: cabeça, pescoço, braço, antebraço, mão, tórax anterior, tórax posterior, abdome, região lombar, coxa, perna, pé).
 - b. Focal com alternância de local.
 - c. Multifocal (dor em mais de um segmento corporal ao mesmo tempo)
 - d. outra

(Caso haja duas possibilidades, marcar a característica mais frequente)
7. Com relação à frequência das cãibras:
 - a. mais ou menos quantas vezes teve cãibra na última semana? _____
 - b. mais ou menos quantas vezes teve cãibra no último mês? _____
 - c. mais ou menos quantas vezes teve cãibra no último an_____
8. Marcar com um X o principal fator que desencadeia as cãibras e com um círculo outros fatores que também desencadeiam as cãibras:
 - a. Nenhum
 - b. atividade física
 - c. estresse emocional
 - d. jejum

e. outros: _____

9. Como atividade física inclui todas as atividades que requeiram movimento, quais tipos de atividade física desencadeiam suas câibras?

- a. atividades de cuidados pessoais: () Sim () Não () Não se aplica.
- b. atividades de cuidados domésticos (exemplo: _____): () Sim () Não () Não se aplica.
- c. atividades no trabalho (profissão___): () Sim () Não () Não se aplica.
- d. caminhada: () Sim () Não () Não se aplica.
- e. corrida: () Sim () Não () Não se aplica.
- f. andar de bicicleta: () Sim () Não () Não se aplica.
- g. exercícios com peso: () Sim () Não () Não se aplica.
- h. outros _____

10. Caso a atividade física seja o principal fator desencadeante da câibra, em que momento a câibra se inicia (ou momento em que a câibra se agrava caso ela seja constante)?

- a. No início da atividade física
 - b. Só com atividade física prolongada
 - c. Logo após terminar a atividade física
 - d. Muito depois de terminar a atividade física
 - e. Outro
- (especificar): _____

11. Responder caso a atividade física não seja o principal fator desencadeante: Qual o momento em que a câibra se INICIA?

- a. Logo que se inicia o fator desencadeante
- b. Só depois de longo tempo de duração do fator desencadeante
- c. Logo após cessar o fator desencadeante
- d. Muito tempo depois de cessar o fator desencadeante
- e. Outro (especificar): _____

12. Algum tratamento melhora suas câibras?

() NÃO

() SIM, QUAL TRATAMENTO? _____

13. Você faz reabilitação para ter menos câibras?

() NÃO () SIM

14. Se faz reabilitação, ela faz você ter menos câibras?

() NÃO () SIM

ANEXO B: PEQUENO QUESTIONÁRIO SOBRE DOR

ESTUDO Nº: _____ NÃO ESCREVA ACIMA DESTA LINHA HOSPITAL Nº: _____

Pequeno questionário sobre dor (Versão simplificada)

Data: ____/____/____ Hora: _____

Nome: _____
Sobrenome completo _____ Nome _____

1. Ao longo da vida, a maioria das pessoas sente dores de vez em quando (tais como dores de cabeça, entorses, dores de dente). Hoje você sentiu alguma dor diferente destas dores habituais?

1. Sim 2. Não

2. Pinte no desenho os lugares onde você sente dor. Faça um "X" no lugar que dói mais.

De frente

De costas

3. Por favor, avalie sua dor e faça um círculo em torno do número que melhor representa a dor mais forte que você sentiu durante as últimas 24 horas.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma dor					A dor mais forte que você consegue imaginar					

4. Por favor, avalie sua dor e faça um círculo em torno do número que melhor representa a dor mais fraca que você sentiu durante as últimas 24 horas.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma dor					A dor mais forte que você consegue imaginar					

5. Por favor, avalie sua dor e faça um círculo em torno do número que, em média, melhor representa sua dor.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma dor					A dor mais forte que você consegue imaginar					

6. Por favor, avalie sua dor e faça um círculo em torno do número que melhor representa a dor que você está sentindo agora.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma dor					A dor mais forte que você consegue imaginar					

Página 1 de 2

ESTUDO Nº: _____ NÃO ESCRVA ACIMA DESTA LINHA HOSPITAL Nº: _____

Data: ____/____/____

Hora: _____

Nome: _____

Sobrenome completo

Nome

7. Quais são os tratamentos que você está fazendo ou os remédios que você está tomando para dor?

8. Durante as últimas 24 horas, o quanto a sua dor **melhorou** por causa dos remédios que você está tomando ou dos tratamentos que você está fazendo? Por favor, faça um círculo em torno da porcentagem que melhor representa o quanto a sua dor melhorou?

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Nenhuma										Melhora
melhora										total

9. Faça um círculo em torno do número que melhor representa o quanto, durante as últimas 24 horas, a sua dor interferiu em:

A. Suas atividades em geral

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não										Interferiu
Interferiu										totalmente

B. Seu humor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não										Interferiu
Interferiu										totalmente

C. Sua capacidade de andar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não										Interferiu
Interferiu										totalmente

D. Seu trabalho normal (inclui o trabalho fora de casa e o trabalho doméstico)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não										Interferiu
Interferiu										totalmente

E. Seu relacionamento com outras pessoas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não										Interferiu
Interferiu										totalmente

F. Seu sono

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não										Interferiu
Interferiu										totalmente

G. Seu prazer de viver

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não										Interferiu
Interferiu										totalmente

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
Pain Research Group
All rights reserved

ANEXO C: ESCALA DE GRAVIDADE DA FADIGA – FATIGUE SEVERITY SCALE (VERSÃO EM PORTUGUÊS FINAL)

- 1. Minha disposição é menor quando estou fadigado.**

1 2 3 4 5 6 7

Discordo totalmente Concordo totalmente

- ## 2. O exercício desencadeia a fadiga em mim.

1 2 3 4 5 6 7

Discordo totalmente Concordo totalmente

- 3. Eu me canso facilmente.**

1 2 3 4 5 6 7

Discordo totalmente Concordo totalmente

- 4. A fadiga atrapalha minha atividade física.**

1 2 3 4 5 6 7

Discordo totalmente Concordo totalmente

- 5. A fadiga causa problemas freqüentes para mim.**

1 2 3 4 5 6 7

Discordo totalmente Concordo totalmente

- 6. A fadiga me impede de realizar atividade física prolongada.**

1 2 3 4 5 6 7

Discordo totalmente Concordo totalmente

- 7. A fadiga atrapalha o cumprimento de algumas obrigações e responsabilidades.**

1 2 3 4 5 6 7

Discordo totalmente Concorro totalmente

8. A fadiga está entre os meus 3 piores sintomas mais incapacitantes que eu tenho.

1 2 3 4 5 6 7

Discordo totalmente Concordo totalmente

- 9. A fadiga atrapalha no meu trabalho, na minha vida familiar ou na minha vida social.**

1 2 3 4 5 6 7

Discordo totalmente Concordo totalmente

ANEXO D:

	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL (ÚLTIMOS SEIS MESES)	CRITÉRIOS DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA		
F42	<p>Nos últimos seis meses, desde (SEIS MESES ATRÁS), você tem andado muito ansioso e preocupado durante grande parte do tempo? (Conte-me sobre isso.)</p> <p>Com que tipos de coisa você tem se preocupado? (E quanto ao seu trabalho, sua saúde, os membros da sua família, suas finanças ou outras coisas menores, como se atrasar para compromissos?) O quanto você se preocupou com (EVENTOS OU ATIVIDADES)?</p> <p>Com o que mais você tem se preocupado?</p> <p>Você tem se preocupado com (EVENTOS OU ATIVIDADES) mesmo quando não há motivos para isso? (Você se preocupou mais do que a maioria das pessoas o faria nas mesmas circunstâncias? Mais alguém achou que você se preocupava demais? Você se preocupou mais do que deveria, considerando suas circunstâncias atuais?)</p> <p>Durante os últimos seis meses, você diria que ficou preocupado na maioria dos dias?</p>	A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional).	<p>— +</p> <p>↓</p> <p>Vá para G1 (TOC), página 232.</p>	F42
F43	Quando se preocupa dessa maneira, você acha difícil parar com isso ou pensar em qualquer outra coisa?	B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação.	<p>— +</p> <p>↓</p> <p>Vá para G1 (TOC), página 232.</p>	F43
F44	<p>Agora, eu vou fazer algumas perguntas sobre sintomas que frequentemente aparecem quando se está nervoso ou preocupado.</p> <p>Pensando nesses períodos, nos últimos seis meses, em que se sentiu nervoso, ansioso ou preocupado...</p>	C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses):		F44
F45	<p>...você ficou fisicamente agitado com frequência, por exemplo, sem conseguir ficar sentado quieto?</p> <p>...você se sentiu com os nervos à flor da pele com frequência?</p>	1. Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele.	— +	F45
F46	...você se cansou facilmente com frequência?	2. Fadigabilidade.	— +	F46
F47	...você teve dificuldades frequentes para se concentrar ou teve sensações de "branco" na mente?	3. Dificuldade em concentrar-se ou sensações de "branco" na mente.	— +	F47
F48	...você ficou irritado com frequência?	4. Irritabilidade.	— +	F48
F49	...os seus músculos ficaram frequentemente tensos?	5. Tensão muscular.	— +	F49
F50	...você teve problemas frequentes para adormecer ou permanecer dormindo? E quanto a se sentir frequentemente cansado ao acordar por não ter tido uma boa noite de sono?	6. Perturbação do sono (dificuldade em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto).	— +	F50

ANEXO E:

	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL	CRITÉRIOS PARA EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR		
	Agora irei fazer mais algumas perguntas sobre o seu humor.	A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança no funcionamento anterior; no mínimo um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.		
A1	No último mês, desde (UM MÊS ATRÁS), houve algum período de tempo em que você se sentiu deprimido ou abatido na maior parte do dia, <u>quase todos os dias</u> ? (Alguém disse que você parece triste, abatido ou deprimido?) SE A RESPOSTA FOR NÃO: <u>E quanto a se sentir triste, vazio ou sem esperança na maior parte do dia, quase todos os dias?</u> SE A RESPOSTA FOR SIM PARA UMA DAS PERGUNTAS ACIMA: Como foi isso? Quanto tempo durou? (Cerca de duas semanas?)	1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p.ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p.ex., parece choroso).	— +	A1
A2	SE O ITEM ANTERIOR FOI CLASSIFICADO COMO "+": Durante esse período, você sentiu menos interesse ou prazer com coisas de que normalmente gosta? (Como foi isso?) SE O ITEM ANTERIOR FOI CLASSIFICADO COMO "—": E houve algum período desde (UM MÊS ATRÁS) em que você perdeu o interesse ou o prazer por coisas de que normalmente gosta? (Como foi isso?) SE A RESPOSTA FOR SIM PARA UMA DAS PERGUNTAS ACIMA: <u>Isso aconteceu quase todos os dias?</u> Quanto tempo durou? (Cerca de duas semanas?)	2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou por observação feita por outras pessoas).	— +	A2
SE TANTO A1 QUANTO A2 FOREM CLASSIFICADOS COMO "—" PARA O MÊS ATUAL, continue com A15 (Episódio Depressivo Maior Anterior), página 172.				
PARA AS PERGUNTAS A SEGUIR, CONCENTRE-SE NO PIOR PERÍODO DE DUAS SEMANAS DO MÊS ANTERIOR: Durante (PERÍODO DE DUAS SEMANAS)...				
A3	...como estava o seu apetite? (Como foi em comparação ao seu apetite habitual? Você teve que se forçar a comer? Comeu [menos/mais] do que o habitual? <u>Isso aconteceu quase todos os dias?</u> Você perdeu ou ganhou peso?) SE A RESPOSTA FOR SIM: Quanto? (Você estava tentando [perder/ganhar] peso?)	3. Perda ou ganho de peso significativo sem estar fazendo dieta (p.ex., uma mudança de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias.	— +	A3
A4	...como você tem dormido? (Problema para adormecer, acordando frequentemente, problema para permanecer dormindo, acordando cedo demais OU dormindo em excesso?) Quantas horas (incluindo cochilos) você tem dormido? Quantas horas você costumava dormir antes de ficar (deprimido/TERMOS PRÓPRIOS DO PACIENTE)? <u>Isso aconteceu quase todas as noites?</u>	4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.	— +	A4
A5	...você tem se sentido tão inquieto ou agitado que não consegue ficar sentado? E quanto ao oposto: você tem falado mais lentamente, ou se movido mais lentamente do que o normal, como se estivesse atravessando um lamaçal? (Em ambos os casos, chegou ao ponto de as outras pessoas notarem? O que elas notaram? <u>Isso aconteceu quase todos os dias?</u>)	5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável pelos outros, não sendo meramente sentimentos subjetivos de inquietude ou de se sentir lento). NOTA: CONSIDERE O COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA.	— +	A5
A6	...como tem estado o seu nível de energia? (Sente-se cansado o tempo todo? <u>Quase todos os dias?</u>)	6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.	— +	A6

A7	<p>...você tem tido sentimentos de inutilidade?</p> <p>E tem se sentido culpado em relação às coisas que você fez ou deixou de fazer?</p> <p>SE A RESPOSTA FOR SIM: Que tipos de coisas? (E isso é apenas porque você não consegue tomar conta das coisas, já que tem estado doente?)</p> <p>SE A RESPOSTA FOR SIM PARA UMA DAS PERGUNTAS ACIMA: <u>Quase todos os dias?</u></p>	<p>7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).</p>	<p>— +</p>	A7	
A8	<p>...tem tido problemas para pensar ou se concentrar? Tem sido difícil tomar decisões sobre coisas cotidianas? (Isso tem interferido em que tipos de coisas? <u>Quase todos os dias?</u>)</p>	<p>8. Capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (tanto por relato subjetivo como por observação feita por outras pessoas).</p>	<p>— +</p>	A8	
A9	<p>...as coisas têm estado tão ruins que você pensou bastante sobre morte ou que seria melhor se estivesse morto? Você pensou em tirar a sua própria vida?</p> <p>SE A RESPOSTA FOR SIM: Você fez alguma coisa a respeito? (O que você fez? Fez algum plano específico? Tomou alguma atitude para prepará-lo? Você chegou a tentar o suicídio?)</p>	<p>9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente, sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.</p>	<p>— +</p>	A9	
A10	<p>AO MENOS CINCO DOS SINTOMAS DO CRITÉRIO A ACIMA (A1–A9) SÃO CLASSIFICADOS COMO “+”.</p>		<p>NÃO SIM</p>	A10	
		<p>Continue com A15 (Episódio Depressivo Maior Anterior),</p>	<p>Continue com A11,</p>		
A11	<p>SE NÃO ESTIVER CLARO: Que efeito os (SINTOMAS DEPRESSIVOS) tiveram em sua vida?</p> <p>FAÇA AS SEGUINTE PERGUNTAS APENAS QUANDO FOR NECESSÁRIO:</p> <p>Como os (SINTOMAS DEPRESSIVOS) têm afetado seus relacionamentos ou suas interações com outras pessoas? (Os [SINTOMAS DEPRESSIVOS] têm causado problemas em seus relacionamentos com familiares, parceiros românticos ou amigos?)</p> <p>Como os (SINTOMAS DEPRESSIVOS) afetaram seu trabalho/ seus estudos? (E quanto à sua assiduidade no trabalho/ nos estudos? Os [SINTOMAS DEPRESSIVOS] têm tornado mais difícil a realização do seu trabalho/das suas tarefas escolares? Os [SINTOMAS DEPRESSIVOS] têm afetado a qualidade do seu trabalho/das suas tarefas escolares?)</p> <p>Como os (SINTOMAS DEPRESSIVOS) têm afetado sua capacidade de tomar conta das coisas em casa? E quanto a fazer coisas simples do dia a dia, como se vestir, tomar banho ou escovar os dentes? E quanto a fazer outras coisas que são importantes para você, como atividades religiosas, exercício físico ou passatempos? Você tem evitado fazer algo porque sentiu que não estava à altura da tarefa?</p> <p>Os (SINTOMAS DEPRESSIVOS) afetaram outra parte importante da sua vida?</p> <p>SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS NÃO INTERFEREM NA VIDA: O quanto você se sente incomodado ou aborrecido por ter (SINTOMAS DEPRESSIVOS)?</p>	<p>B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes do funcionamento.</p>		A11	
		<p>Continue com A15 (Episódio Depressivo Maior Anterior), página 172.</p>			
		<p>Continue com A12, a seguir.</p>			

A12	<p>SE FOR DESCONHECIDO: Quando os (EPISÓDIOS DE DEPRESSÃO) começaram?</p> <p>Você estava fisicamente doente logo antes deste período de depressão ter começado?</p> <p>SE A RESPOSTA FOR SIM: O que o médico disse?</p> <p>Você estava tomando medicamentos logo antes de isso ter começado?</p> <p>SE A RESPOSTA FOR SIM: Houve alguma mudança na quantidade do que você estava tomando?</p> <p>Você estava bebendo ou usando drogas vendidas nas ruas logo antes disso começar?</p> <p>Consulte o Guia do Usuário, Seção 9, para obter orientação sobre a determinação da existência de uma CMG etiológica ou substância/medicamento etiológico.</p>	<p>C. [Episódio Depressivo Primário] O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de alguma substância [p.ex., drogas de abuso, medicamentos] ou outra condição médica.</p> <p>NOTA: Use o código "NÃO" apenas se o episódio for decorrente de uma CMG ou substância/medicamento.</p> <p>CMGs etiológicas incluem AVC, doença de Huntington, doença de Parkinson, lesão cerebral traumática, doença de Cushing, hipotireoidismo, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico.</p> <p>Substâncias/medicamentos etiológicos incluem álcool (I/A); fenciclidina (I); alucinógenos (I); inalantes (I); opioides (I/A); sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos (I/A); anfetamina e outros estimulantes (I/A); cocaína (I/A); agentes antivirais (efavirenz); agentes cardiovasculares (clonidina, guanetidina, metildopa, reserpina), derivados do ácido retinoico (isotretinoína), antidepressivos, anticonvulsivantes, agentes antieméticos (triptanos), antipsicóticos, agentes hormonais (corticosteroides, contraceptivos orais, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina, tamoxifeno), agentes de cessação do fumo (vareniclina) e agentes imunológicos (interferon).</p>	<p>NÃO SIM</p> <p>PRIMÁRIO</p> <p>Diagnóstico: Transtorno Depressivo Devido a OCM ou Transtorno Depressivo Induzido por Substância</p> <p>Continue com A15 (Episódio Depressivo Maior Anterior), página 172.</p> <p>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL Continue com A13, a seguir.</p>
-----	--	---	---

ANEXO F: TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: Caracterização clínica da mialgia, fadiga e câibra nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira e Lucas Ravagnani Silva.

Convidamos o(a) Sr(a) para participar de uma pesquisa em que vamos estudar as principais características clínicas da sua doença, que se chama miopatia mitocondrial. Pessoas com esta doença podem apresentar fraqueza muscular, dor muscular, câibra e fadiga, que é a sensação de cansaço que em geral vem junto com a dor muscular depois de alguma atividade física. Esse conjunto de sintomas é chamado de **intolerância ao exercício**. Essa queixa é frequente nas pessoas que apresentam problema na produção de energia nos músculos. Esse problema pode ser causado por alteração em uma parte da célula que se chama mitocôndria, a qual é responsável pela maior parte da produção de energia do nosso corpo. Uma das situações que pode levar ao problema na produção de energia é herdada de família, ou seja, vem de uma alteração no gene ou DNA que resulta no que chamamos de “deleções múltiplas do DNA mitocondrial”.

Com esta pesquisa, queremos entender melhor as características clínicas envolvidas nesta doença que causa alteração na produção de energia. Acreditamos que esta pesquisa, no futuro, possa ajudar várias pessoas, pois estes sintomas são comuns, porém pouco compreendidos e levam a grande incapacidade física e comprometimento das atividades de vida diária, do trabalho e da vida social.

Dessa forma, o objetivo desta pesquisa é:

- Caracterizar os sintomas de mialgia, fadiga e câibra nos diferentes grupos de pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial.

Caso queira participar, você responderá três questionários sobre estes sintomas durante a sua consulta médica no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e depois responderá os mesmos questionários mais duas vezes por telefone, com dia e horário a serem combinados (uma e duas semanas após a sua consulta). O tempo estimado para aplicação dos três questionários é de 20 minutos. Serão registrados também os dados quanto ao gênero, idade, idade de início dos sintomas e tempo de duração da doença. Gostaria de pedir permissão para consultar seu prontuário do hospital, para ver suas consultas clínicas e ter acesso aos resultados dos seus exames.

Não haverá necessidade de comparecer ao hospital fora dos dias de retorno de rotina.

Não haverá benefícios imediatos aos participantes da pesquisa.

Não haverá riscos em participar da pesquisa, pois ela consiste apenas em responder questionários sobre os sintomas clínicos listados acima. Caso ocorra algum dano decorrente da sua participação na pesquisa, você tem direito a indenização conforme as leis vigentes no país.

Se aceitar participar, você terá os seguintes direitos:

- A sua participação neste estudo é voluntária e não implica em gastos da sua parte e nem qualquer tipo de remuneração;
- A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida antes e durante a realização do estudo; ainda que o(a) Sr(a) possa não querer mais participar do estudo;
- A garantia de acesso aos resultados da pesquisa;
- A liberdade de retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem que isso traga alguma penalização ou prejuízo à continuidade do seu tratamento;
- Sua identidade não será divulgada, sendo guardada em segredo;

Para qualquer outra informação, o(a) Sr(a) poderá entrar em contato com os pesquisadores envolvidos pelos telefones (16) 3315-2557/3602-2548 ou pelos e-mails: csobreira@fmrp.usp.br ou lucasr.neuro@gmail.com.

Esta pesquisa foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. O CEP também tem a finalidade de proteger as pessoas que participam da pesquisa e preservar os seus direitos. Assim, se for necessário, entre em contato com o CEP pelo telefone (16) 3602-2228 ou pelo endereço: Avenida Bandeirantes, 3900 – Campus Universitário, Ribeirão Preto – SP, CEP: 14040-902, no horário das 8 às 17 horas, de segunda a sexta-feira

Caso concorde em participar do estudo, solicitamos que assine o termo abaixo:

Declaro que concordo com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar deste estudo.

Termo de Consentimento

Eu, _____, RG _____, aceito espontaneamente participar deste trabalho, podendo desistir a qualquer momento, se assim achar conveniente.

Assinatura do(a) participante

Data: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____

Data: _____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CONTROLES

NOME DA PESQUISA: Caracterização clínica da mialgia, fadiga e câibra nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira e Lucas Ravagnani Silva.

Convidamos o(a) Sr(a) para participar como indivíduo controle, de uma pesquisa, em que vamos estudar as principais características clínicas de uma doença chamada miopatia mitocondrial. Pessoas com esta doença podem apresentar fraqueza muscular, dor muscular, câibra e fadiga, que é a sensação de cansaço que em geral vem junto com a dor muscular depois de alguma atividade física. Esse conjunto de sintomas é chamado de **intolerância ao exercício**. Essa queixa é frequente nas pessoas que apresentam problema na produção de energia nos músculos. Esse problema pode ser causado por alteração em uma parte da célula que se chama mitocôndria, a qual é responsável pela maior parte da produção de energia do nosso corpo. Uma das situações que pode levar ao problema na produção de energia é herdada de família, ou seja, vem de uma alteração no gene ou DNA que resulta no que chamamos de "deleções múltiplas do DNA mitocondrial".

Com esta pesquisa, queremos entender melhor as características clínicas envolvidas nesta doença que causa alteração na produção de energia. Acreditamos que esta pesquisa, no futuro, possa ajudar várias

peessoas, pois estes sintomas são comuns, porém pouco compreendidos e levam a grande incapacidade física e comprometimento das atividades de vida diária, do trabalho e da vida social.

Dessa forma, o objetivo desta pesquisa é:

- Caracterizar os sintomas de mialgia, fadiga e câibra nos diferentes grupos de pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial.

Caso queira participar, será realizado com você uma pequena entrevista clínica obtendo informações sobre idade, gênero e sobre alguma doença que você tenha, além de responder a três questionários sobre os sintomas descritos acima. O tempo estimado para entrevista e aplicação dos três questionários é de 20 minutos.

Não haverá benefícios imediatos aos participantes da pesquisa.

Não haverá riscos em participar da pesquisa, pois ela consiste apenas em responder questionários sobre os sintomas clínicos listados acima. Caso ocorra algum dano decorrente da sua participação na pesquisa, você tem direito a indenização conforme as leis vigentes no país.

Se aceitar participar, você terá os seguintes direitos:

- A sua participação neste estudo é voluntária e não implica em gastos da sua parte e nem qualquer tipo de remuneração;
- A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida antes e durante a realização do estudo; ainda que o(a) Sr(a) possa não querer mais participar do estudo;
- A garantia de acesso aos resultados da pesquisa;
- A liberdade de retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem que isso traga alguma penalização.
- Sua identidade não será divulgada, sendo guardada em segredo;

Para qualquer outra informação, o(a) Sr(a) poderá entrar em contato com os pesquisadores envolvidos pelos telefones (16) 3315-2557/3602-2548 ou pelos e-mails: csobreira@fmrp.usp.br ou lucasr.neuro@gmail.com.

Esta pesquisa foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. O CEP também tem a finalidade de proteger as pessoas que participam da pesquisa e preservar os seus direitos. Assim, se for necessário, entre em contato com o CEP pelo telefone (16) 3602-2228 ou pelo endereço: Avenida Bandeirantes, 3900 – Campus Universitário, Ribeirão Preto – SP, CEP: 14040-902, no horário das 8 às 17 horas, de segunda a sexta-feira

Caso concorde em participar do estudo, solicitamos que assine o termo abaixo:

Declaro que concordo com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar deste estudo.

Termo de Consentimento

Eu, _____, RG _____, aceito espontaneamente participar deste trabalho, podendo desistir a qualquer momento, se assim achar conveniente.

Assinatura do(a) participante

Data: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Data: _____

ANEXO G: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização clínica da mialgia, fadiga e câlbra nos pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do DNA mitocondrial

Pesquisador: Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 2

CAAE: 81738617.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.639.198

Apresentação do Projeto:

As solicitações foram acatadas e as correções realizadas no projeto.

Resumo:

Intolerância ao exercício é a incapacidade de desempenhar atividade física normal, com o surgimento de mialgia e/ou fadiga precoce, mesmo em resposta a exercícios relativamente leves. É um sintoma que leva à incapacidade física e comprometimento das atividades laborais e sociais. Na prática clínica, tem-se evidenciado um aumento de casos de doenças mitocondriais com tal sintoma, dentre estas, um grupo de pacientes com deleções múltiplas do DNA mitocondrial (mtDNA). **OBJETIVOS:** Caracterizar os sintomas mialgia, fadiga e câlbra em pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA através de um questionário desenvolvido para esse fim; comparar os achados nos subgrupos de pacientes, classificados de acordo com as características das deleções múltiplas e em um grupo controle saudável; avaliar a reprodutibilidade das respostas ao referido questionário. **MÉTODO:** Serão selecionados 70 pacientes com intolerância ao exercício e deleções múltiplas do mtDNA, em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares (ANEM) do HC-FMRP-USP, os quais serão subdivididos em quatro grupos de acordo com o padrão de bandas múltiplas do mtDNA,

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3603-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Riscos:

Para identificação e estudo dos casos, será necessário ter acesso ao registro do cartão do HCFMRP-USP e prontuário dos pacientes. Dessa forma, há o risco potencial de quebra do sigilo e da confidencialidade. No entanto, para que não ocorram desvios de informação e para garantir o sigilo e a confidencialidade, todos os questionários permanecerão no hospital.

Benefícios:

Não haverá benefícios imediatos aos pacientes participantes, a não ser o melhor conhecimento sobre sua doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não houve alterações.

Metodologia

Desenho do estudo: Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal, prospectivo, com comparação de grupos, analisando as características clínicas de mioalgia, fadiga e câlbras em pacientes com deleções múltiplas do mtDNA com intolerância ao exercício como sintoma isolado ou predominante da doença em acompanhamento no ANEM/HCFMRP-USP. As biópsias musculares são procedimentos de rotina e os resultados estão disponíveis nos prontuários. Os pacientes serão subdivididos em quatro grupos de acordo com o padrão de bandas múltiplas do mtDNA, separados por avaliação visual de dois examinadores independentes conforme descrito abaixo: Grupo 1a: Bandas Múltiplas contínuas bem marcadas; Grupo 1b: Bandas múltiplas contínuas sutis; Grupo 2a: Bandas múltiplas esparsas bem marcadas; Grupo 2b: Bandas múltiplas esparsas sutis. **Coleta de dados:** Os pacientes serão recrutados através de abordagem direta durante a consulta médica no ANEM/HCFMRP-USP. Após o consentimento livre e esclarecido será realizada a coleta de dados. Serão registrados os dados quanto ao sexo, idade, idade de início dos sintomas e tempo de evolução da doença. A seguir os pacientes serão entrevistados, respondendo ao Questionário para caracterização da mioalgia, fadiga e câlbra, além de duas escalas validadas para a população brasileira para quantificação de mioalgia e fadiga, respectivamente: Pequeno Questionário sobre Dor (BPI do Inglês Brief Pain Inventory) e Escala de Gravidade de Fadiga (FSS do Inglês Fatigue Severity Scale). O tempo estimado para aplicação dos instrumentos é de 20 minutos. Para análise da confiabilidade Intraobservador do Questionário para caracterização da mioalgia, fadiga e câlbra, os indivíduos serão avaliados pelo mesmo profissional em mais dois momentos diferentes, através de entrevista por telefone, com dia e horário a serem combinados com o paciente no dia da consulta: a segunda abordagem ocorrerá cerca de 1 semana após a primeira e a terceira abordagem, cerca

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3832-2228

Fax: (16)3833-1144

E-mail: cep@hcfmrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.636/190

de 2 semanas após a primeira. Instrumentos: Questionário para caracterização de mialgia, fadiga e cãibra: desenvolvido pelo nosso grupo (TRINDADE et al, 2015), porém reformulado, de acordo com as dificuldades observadas no estudo anterior. Ele é dividido em 3 partes, referentes aos sintomas de mialgia, fadiga e cãibra, respectivamente. A parte referente à caracterização da mialgia é composta de vinte e duas questões. Referente à caracterização da fadiga consta de dezesseis questões. E a parte referente à caracterização da cãibra é composta de quinze questões. Há questões com respostas binárias (sim/não), questões fechadas de múltipla escolha e questões com respostas abertas. Pequeno Questionário sobre Dor (BPI) (CLEELAND et al, 1994): validado para a língua portuguesa por nosso grupo (em preparação para publicação). Esse instrumento compõe-se de quatro questões relacionadas à intensidade da dor, as quais são apresentadas em uma escala numérica (Zero representando nenhuma dor e 10 representando a pior dor que você consegue imaginar) e sete questões relacionadas à interferência da dor nas atividades do indivíduo, as quais são também apresentadas como escalas numéricas (Zero para não interferiu e 10 para interferiu totalmente). O instrumento avalia também a localização da dor, tratamentos ou medicamentos utilizados e quanto esses tratamentos aliviaram a dor (DAUT & CLEELAND & FLANERY, 1983). Escala de Gravidade da Fadiga (FGG) (KRUPP et al. em 1989): validada para o português (Toledo, 2012 e em preparação), compõe-se de nove afirmações relacionadas à interferência da fadiga no dia-a-dia do paciente e de uma questão a respeito da intensidade da fadiga. Cada uma das nove afirmações é apresentada em uma escala de Likert, com números de 1 a 7 que representam o grau de concordância do paciente com aquela afirmação, sendo que 1 representa discordância total e 7 representa concordância total em relação à afirmação. Os participantes do grupo controle, que preenchem os critérios de inclusão e exclusão responderão os mesmos 3 questionários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O cronograma foi corrigido; TGLs adequados para o grupo de estudo e para o grupo controle.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão versão 3 de 18/03/2018, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão versão 3 de 18/03/2018, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais e critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO		
Bairro: MONTE ALEGRE		CEP: 14.048-900
UF: SP	Município: RIBEIRÃO PRETO	
Telefone: (16)3833-2228	Fax: (16)3833-1144	E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.039.190

parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_966877.pdf	18/04/2018 21:05:48		Aceito
Outros	Resposta_ao_CEP_18_04_18.pdf	18/04/2018 21:05:50	LUCAS RAVAGNANI SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Versão3_18_03_18_Corrigido.pdf	18/04/2018 21:05:04	LUCAS RAVAGNANI SILVA	Aceito
Outros	Resposta_ao_CEP.pdf	18/03/2018 20:17:20	LUCAS RAVAGNANI SILVA	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.pdf	18/03/2018 20:16:38	LUCAS RAVAGNANI SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controles_Versão_3.pdf	18/03/2018 20:16:20	LUCAS RAVAGNANI SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pacientes_Versão_3.pdf	18/03/2018 20:16:02	LUCAS RAVAGNANI SILVA	Aceito
Outros	aprovaçãooncamentoeconcordanciadoch efedepartamento.pdf	05/01/2018 14:31:15	LUCAS RAVAGNANI SILVA	Aceito
Orçamento	Orçamento_financeiro.pdf	23/09/2017 13:30:04	LUCAS RAVAGNANI SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	23/09/2017 13:25:58	LUCAS RAVAGNANI SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.045-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3603-2228 Fax: (16)3603-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.636.190

RIBEIRÃO PRETO, 07 de Maio de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.045-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3833-2228 Fax: (16)3833-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br