

CLARISSA HARUMI OMORI

**Efeitos de um programa de exercícios físicos em crianças e
adolescentes com dermatomiosite juvenil**

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

Programa: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

Coorientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Omori, Clarissa Harumi

Efeitos de um programa de exercícios físicos em crianças e
adolescentes com dermatomiosite juvenil / Clarissa Harumi Omori. --
São Paulo, 2014.

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

Programa de Pediatria.

Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Coorientador: Bruno Gualano.

Descritores: 1.Dermatomiosite 2.Exercício 3.Criança 4.Adolescente
5.Estudos prospectivos 6.Estudos longitudinais 7.Qualidade de vida
8.Treinamento de resistência

USP/FM/DBD-138/14

"O que fizemos apenas por nós mesmos morre conosco; o que fizemos pelos outros e pelo mundo permanece e é imortal."

Albert Pike

Dedicatória

Aos meus pais, Rosa e Nelson, pelos valiosos princípios a mim
passados e pela educação por meio do amor e da abnegação;

Ao meu irmão, Ivam, pela amizade e cumplicidade;

Ao meu amado, Decio, por cada gesto de carinho e
compreensão;

Às minhas filhas, Carolina e Fernanda, por serem a luz da minha
vida.

Agradecimentos

A todos os pacientes que possibilitaram a realização deste estudo;

A Clovis Artur Almeida da Silva, querido professor e orientador, por ser o meu maior exemplo de competência e dedicação;

A Bruno Gualano, pela coorientação e por sua generosidade;

Às admiráveis Adriana Maluf Elias Sallum, Lúcia Maria de Arruda Campos, Nádia Emi Aikawa, Adriana Almeida de Jesus e Kátia Tomie Kozu, por todos os ensinamentos sobre a reumatologia pediátrica e sobre a vida;

Aos amigos e melhores companheiros de complementação: Fernanda Jusan Fiorot, João Carlos Diniz, Roberta Tavares Almeida, Vanessa Ramos Guissa e Cíntia Maria Michelin Dinato;

Aos pós-graduandos, residentes e ex-residentes da unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança, por toda a alegria e pelo companheirismo;

À Ana Lucia de Sá Pinto, à Maria Beatriz de Perondi, ao Hamilton Roschel e ao Danilo Marcelo Leite do Prado, pela assistência neste projeto e por todos os ensinamentos sobre o exercício físico;

À Rosa Maria Rodrigues Pereira, por todos os ensinamentos sobre o metabolismo ósseo;

Ao Luiz Perandini, à Thalita Dassouki, à Cleonice Santos Nolasco de Castro e a toda a equipe de educadores físicos do LACRE, pela colaboração e pelo apoio dedicados a mim e aos pacientes;

À Valéria de Falco Caparbo e à Lilian Takayama, pela realização das densitometrias ósseas;

À Mariza Yoshikawa, pela ajuda nas pesquisas bibliográficas;

Ao Nivaldo Rocha, por todas as fotocópias realizadas desde a época do internato;

A todos os meus amigos e parentes, que completam a minha vida.

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. Introdução	1
2. Objetivo.....	4
3. Métodos.....	6
3.1. Desenho do Estudo e Pacientes.....	7
3.2. Programa de Exercícios Físicos.....	8
3.3. Escores da DMJ e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde.....	9
3.4. Avaliação da Força Muscular e da Capacidade Física.....	10
3.5. Ergoespirometria.....	11
3.6. Densidade Mineral Óssea (DMO) e Composição Corpórea.....	11
3.7. Análises de Segurança.....	13
3.8. Análise Estatística.....	13
4. Resultados.....	15
4.1. Pacientes.....	16
4.2. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde e Escores da DMJ.....	18
4.3. Força Muscular e Capacidade Física.....	19
4.4. Condicionamento Aeróbio.....	21
4.5. Composição Corpórea e DMO.....	23
4.6. Análises Laboratoriais e Medicamentos.....	24
5. Discussão.....	26
6. Conclusão.....	33
7. Referências.....	35

Anexos

LISTA DE ABREVIATURAS

DMJ	Dermatomiosite juvenil
MII	Miopatias inflamatórias idiopáticas
RM	Repetição máxima
VO2	Consumo de oxigênio
MMT	<i>Manual muscle testing</i>
CMAS	<i>Childhood muscle assessment scale</i>
DAS	<i>Disease activity score</i>
PedsQL	<i>Pediatric quality of life inventory</i>
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Densitometria de dupla emissão com fonte de raios-X
DMOA	Densidade mineral óssea aparente
AC	Área corpórea
ES	<i>Effect size</i>
IMC	Índice de massa corpórea
MTX	Metotrexato
HCQ	Hidroxicloroquina
CyA	Ciclosporina A
IVIG	Imunoglobulina intravenosa
DP	Desvio-padrão
FT	Fêmur total
CT	Corpo total
CMO	Conteúdo mineral ósseo
PCR	Proteína C reativa
VHS	Velocidade de hemossedimentação
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade - colesterol
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade - colesterol
VLDL-c	Lipoproteína de muito baixa densidade - colesterol
CK	Creatinoquinase
DHL	Desidrogenase láctica
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e medicações.....	17
Tabela 2 - Efeitos de um programa de exercícios físicos supervisionados nos parâmetros de saúde e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com dermatomiosite juvenil.....	19
Tabela 3 - Efeitos de um programa de exercícios físicos supervisionados na DMOA, CMO, índice de massa magra, e índice de massa gorda em pacientes com dermatomiosite juvenil.....	24
Tabela 4 - Efeitos de um programa de exercícios físicos supervisionados nos parâmetros laboratoriais em pacientes com dermatomiosite juvenil.....	25

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Força muscular e capacidade física nos momentos inicial (PRE intervenção) e após 12 semanas de treinos (POS intervenção). * indica $p < 0,05$ comparado com a avaliação inicial..... 20
- Figura 2 -** Parâmetros de condicionamento aeróbio nos momentos inicial (PRE intervenção) e após 12 semanas de treinos (POS intervenção). * indica $p < 0,05$ comparado com a avaliação inicial..... 22

RESUMO

Omorí, CH. Efeitos de um programa de exercícios físicos em crianças e adolescentes com dermatomiosite juvenil [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014. 41p.

Objetivo. Investigar os efeitos e a segurança de um programa de exercícios físicos supervisionados em parâmetros da doença, capacidade física e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com dermatomiosite juvenil (DMJ).

Métodos. Estudo longitudinal e prospectivo com 10 pacientes com DMJ crônica e com atividade leve. O programa de exercícios consistiu de treinos aeróbios e de resistência duas vezes por semana. Nos momentos inicial e 12 semanas após a intervenção foram avaliadas força e função musculares, condicionamento aeróbio, composição corpórea, escores da DMJ e qualidade de vida relacionada à saúde.

Resultados. *Pediatric Quality of Life Inventory* do paciente e dos pais melhoraram após a intervenção (8,3%; $p=0,0008$ e 8,7%; $p=0,027$, respectivamente). *Disease Activity Score* reduziu (-30,6%; $p=0,021$) e *Childhood Muscle Assessment Scale* melhorou (2,5%; $p=0,009$), enquanto *Manual Muscle Testing* apresentou uma tendência à significância estatística (2,2%; $p=0,081$). O pico de consumo de oxigênio e o tempo para exaustão aumentou em 13,3% ($p=0,001$) e 18,2% ($p=0,003$), respectivamente, enquanto a frequência cardíaca de repouso diminuiu em 14,7% ($p=0,006$), indicando importantes adaptações cardiovasculares ao exercício. A força muscular dos membros superiores e inferiores e a função muscular também melhoraram significativamente após o programa ($p<0,05$). A densidade mineral aparente do corpo total e da coluna lombar aumentaram significativamente após os treinos (1,44%; $p=0,044$ e 2,85%; $p=0,008$, respectivamente).

Conclusão. Pela primeira vez na literatura foi mostrado que um programa de exercícios físicos supervisionados por 12 semanas é seguro e capaz de melhorar força e função musculares, condicionamento aeróbio, massa óssea, atividade da doença, e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DMJ crônica e leve, em atividade ou em remissão.

Descritores: Dermatomiosite; exercício; criança; adolescente; estudos prospectivos; estudos longitudinais; qualidade de vida; treinamento de resistência.

SUMMARY

Omori, CH. Effects of an exercise training program in children and adolescents with juvenile dermatomyositis [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014. 41p.

Objective. To investigate the effects and safety of a supervised exercise training program on health parameters, physical capacity, and health-related quality of life in patients with mild and chronic juvenile dermatomyositis (DM).

Methods. This was a prospective longitudinal study following 10 children with mild and chronic juvenile DM (disease duration >1 year). The exercise program consisted of twice-a-week aerobic and resistance training. At baseline and after the 12-week intervention, we assessed muscle strength and function, aerobic conditioning, body composition, juvenile DM scores, and health-related quality of life.

Results. Child self-report and parent proxy-report Pediatric Quality of Life Inventory scores were improved after the intervention (8,3%; $P = 0.0008$ and 8,7%; $P = 0.027$, respectively). Importantly, after exercise, the Disease Activity Score was reduced (-30.6%; $P = 0.021$) and the Childhood Muscle Assessment Scale was improved (2.5%; $P = 0.009$), whereas the Manual Muscle Testing presented a trend toward statistical significance (2.2%; $P = 0.081$). The peak oxygen consumption and time-to-exhaustion were increased by 13.3% ($P = 0.001$) and 18.2% ($P = 0.003$), respectively, whereas resting heart rate was decreased by 14.7% ($P = 0.006$), indicating important cardiovascular adaptations to the exercise program. Upper and lower extremity muscle strength and muscle function also improved significantly after the exercise training ($P < 0.05$). Both the whole-body and the lumbar spine bone mineral apparent density were significantly increased after training (1.44%; $P = 0.044$ and 2.85%; $P = 0.008$, respectively).

Conclusion. We showed for the first time that a 12-week supervised exercise program is safe and can improve muscle strength and function, aerobic conditioning, bone mass, disease activity, and health-related quality of life in patients with active and non-active mild and chronic juvenile DM with near normal physical function and quality of life.

Descriptors: Dermatomyositis; exercise; child; adolescent; retrospective studies; longitudinal studies; quality of life; resistance training.

1. INTRODUÇÃO

Dermatomiosite Juvenil (DMJ) é uma doença rara e pertence a um grupo heterogêneo de doenças conhecidas como Miopatias Inflamatórias Idiopáticas (MII), que compartilham sintomas comuns, como fraqueza muscular proximal e inflamação não supurativa da musculatura esquelética (1,2). O prognóstico da DMJ em termos de função física é geralmente adequado. No entanto, muitos pacientes continuam a apresentar doença crônica e evoluem com sequelas da doença (3). Neste sentido, tem sido especulado que o treinamento físico possa promover benefícios funcionais para esses pacientes, levando a melhora na sua qualidade de vida (3-5).

Anteriormente, o exercício físico não era permitido para pacientes com MII pelo receio de que essa atividade pudesse elevar a inflamação muscular ou piorar a atividade da doença. Atualmente, entretanto, estudos mostraram que o treinamento físico pode melhorar ou pelo menos estabilizar a força e função musculares sem alterar marcadores inflamatórios ou atividade da doença (6-10). Portanto, o exercício físico tem sido reconhecido como uma estratégia terapêutica promissora em pacientes com MII. Entretanto, o papel do exercício na DMJ tem sido pouco explorado.

Além disto, foi mostrado que pacientes com DMJ apresentam baixas massas magra e óssea, fraqueza importante, condicionamento aeróbio deficiente, e importante intolerância ao exercício (11-13). Uma variedade de mecanismos fisiopatológicos explica a capacidade física diminuída nos pacientes com DMJ, como a concentração intramuscular elevada de

citocinas pró-inflamatórias, processo inflamatório sistêmico, inflamação de capilares musculares, hipoatividade, e efeito deletério do tratamento com glicocorticóides na remodelação das massas muscular e óssea (14).

O exercício físico regular pode beneficiar pacientes com DMJ reduzindo inflamação sistêmica e reatividade vascular, aumentando massas muscular e óssea, e melhorando condicionamento aeróbio, função neuromuscular e força muscular. É possível especular que essas adaptações possam levar a uma melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Até o momento, apenas um estudo de caso avaliou os efeitos do treinamento físico em uma criança com DMJ, sem atividade da doença, acompanhada na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP). Como resultado de um programa supervisionado com exercícios aeróbios e de resistência, a criança apresentou melhora da força, da função muscular, e do condicionamento aeróbio sem exacerbação da doença, comprovando o potencial do exercício como um tratamento da DMJ (15). No entanto, nenhum estudo longitudinal foi realizado com uma coorte de pacientes.

2. OBJETIVO

1. Avaliar longitudinalmente a segurança e os efeitos de um programa de exercícios físicos supervisionados nos parâmetros da doença, capacidade física, massa óssea e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DMJ.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo e Pacientes

Esse foi um estudo prospectivo, longitudinal, realizado entre janeiro de 2009 e julho de 2011 em pacientes acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP. Todos os 30 pacientes com DMJ (idade superior a sete anos e inferior a 18 anos), residentes na cidade de São Paulo, e seguidos no presente serviço foram convidados a participar do estudo. Os critérios de exclusão foram: envolvimento cardíaco (arritmia, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, distúrbios de condução, miocardite ou pericardite), desnutrição, doença renal crônica, doença pulmonar crônica, e realização de atividade física regular.

Todos os pacientes tinham o diagnóstico definitivo de DMJ de acordo com os critérios de Bohan e Peter (16). A amostra consistiu de crianças e adolescentes de 7 a 18 anos incompletos, com DMJ ativa ou inativa, leve (força muscular e qualidade de vida próximas ao normal) e crônica (duração da doença maior de um ano) (17).

Os pacientes foram submetidos a um programa de exercícios físicos supervisionados por 12 semanas, duas vezes por semana. Nos momentos inicial e após 12 semanas de intervenção foram avaliados os escores da DMJ, a qualidade de vida relacionada à saúde, função e força musculares, condicionamento aeróbio, composição corpórea, e parâmetros clínicos e

laboratoriais. O estudo teve aprovação do Comitê de Ética do HC-FMUSP (aprovação número 0730/08) e todos os pais e pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2. Programa de Exercícios Físicos

O programa consistiu de exercícios aeróbios e de resistência supervisionados com duração de 12 semanas. As sessões de treinos eram compostas de um aquecimento de 5 minutos, seguido por treinos de resistência com duração de 20 minutos, treino aeróbio em esteira por 30 minutos e exercícios de alongamento por 5 minutos. As sessões eram realizadas duas vezes por semana e foram monitoradas por um professor de educação física e por um reumatologista pediátrico. O programa foi realizado no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP. Os treinos de resistência eram compostos por exercícios de supino, *leg press*, puxada costas, cadeira extensora e remada sentada. Os pacientes eram incentivados a realizar três sessões de 8-12 repetições máximas (RM) de cada exercício, exceto durante a primeira semana quando eles realizaram duas sessões de 15-20 RM. A partir da segunda semana uma progressão na carga absoluta do exercício era implementada quando o paciente era capaz de realizar mais de 12 repetições. A intensidade do treino aeróbio era determinada pela

frequência cardíaca correspondente a 70% do consumo de oxigênio máximo (VO₂ pico). A adesão ao programa foi monitorada em cada sessão por um membro do estudo.

3.3. Escores da DMJ e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Os escores da DMJ e os parâmetros de qualidade de vida relacionados à saúde incluíram: *Manual Muscle Testing* (MMT) (18), *Childhood Muscle Assessment Scale* (CMAS) (19), *Disease Activity Score* (DAS) (20) e *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) versão 4.0 (21). O PedsQL apresenta três diferentes instrumentos de apresentação de acordo com a faixa etária e foi aplicado conforme a idade de cada paciente. Todos os instrumentos foram aplicados por um único reumatologista pediátrico, que desconhecia as outras avaliações da pesquisa no momento das aplicações.

3.4. Avaliação da Força Muscular e da Capacidade Física

Os pacientes realizaram três sessões de familiarização para testes de força com intervalo de pelo menos 72 horas. Previamente ao teste de 1-RM, foram realizadas duas sessões leves de aquecimento com intervalo de 2 minutos. Os pacientes tiveram até cinco tentativas para determinação da carga de 1-RM, com intervalo de 3 minutos entre elas. Os testes de 1-RM foram determinados para os exercícios de *leg press* e supino. A força isométrica foi avaliada pelo dinamômetro de mão (Sanny).

A avaliação da capacidade física foi realizada através dos testes de sentar-e-levantar, assim como levantar-e-caminhar. O teste de sentar-e-levantar avalia o número máximo que o indivíduo consegue levantar-se de uma cadeira sem apoio com altura padrão (45 cm), em 30 segundos. O teste de levantar-e-caminhar avalia o tempo que o indivíduo necessita para levantar-se de uma cadeira padrão sem apoio, andar sobre uma linha no chão por três metros, virar-se, voltar para a cadeira e sentar-se novamente.

3.5. Ergoespirometria

Todos os pacientes realizaram testes cardiopulmonares de incremento em esteira antes e após o programa de exercícios. O pico de consumo de oxigênio (VO_2) obtido foi aceito quando dois de três critérios foram atingidos: presença de platô de VO_2 , razão de troca respiratória de 1:1, e/ou exaustão referida pelo paciente. Frequência cardíaca de repouso e tempo para exaustão também foram avaliados como medidas de adaptação cardiovascular ao treino e tolerância ao exercício, respectivamente.

3.6. Densidade Mineral Óssea (DMO) e Composição Corpórea

DMO (g/cm^2) e escores Z foram determinados por densitometria de dupla emissão com fonte de raios-X (DXA) através de um modelo de densitômetro Hologic QDR 4500 Discovery. Foi calculada a superfície óssea (cm^2) através do software fornecido com o densitômetro. A massa óssea foi analisada na coluna lombar (L1-L4), no fêmur total e no corpo total. A análise do corpo total foi realizada sem considerar a cabeça, pois este é um fator que leva a aumento da variabilidade em crianças (22). A fim de minimizar o fator de confusão do tamanho do esqueleto nas medidas da DXA, foi

calculado o volume tridimensional aproximado da densidade óssea, a densidade mineral óssea aparente (DMOA; g/cm^3). A DMOA foi obtida dividindo-se a DMO de uma determinada região (coluna, fêmur total, ou corpo total) pela raiz quadrada da área corpórea correspondente (AC; $\text{DMOA} = \text{DMO} / \sqrt{\text{AC}}$) (23,24). Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo técnico que desconhecia as outras etapas da pesquisa. Os erros de precisão para as medidas da DMO foram determinados de acordo com os protocolos padronizados pela Sociedade Internacional para Densitometria Clínica (25). Alterações menos significativas com 95% de confiança foram de $0,033\text{g/cm}^2$ na coluna lombar, $0,039\text{g/cm}^2$ no fêmur total e $0,020\text{g/cm}^2$ no corpo total.

A composição corpórea [massa magra, massa gorda, e percentual (%) de gordura] foi avaliada pelo mesmo densitômetro com a utilização de um programa de *software* pediátrico. Os índices de massa magra e massa gorda foram calculados dividindo-se a massa magra (Kg) ou a massa gorda pela altura, em metros quadrados (m^2) (26).

3.7. Análises de Segurança

As análises de segurança incluíram a avaliação de parâmetros laboratoriais de inflamação, funções renal e hepática, hemograma, enzimas musculares, perfil lipídico e perfil glicêmico nos momentos inicial e 48 horas após o último treino. Os possíveis episódios de reativação da doença foram monitorados durante o estudo de acordo com os critérios já descritos (16,17). Os pacientes foram examinados semanalmente por um reumatologista pediátrico a fim de avaliar sintomas como exaustão excessiva, dor, lesão osteoarticular, dor muscular, ou algum outro evento adverso. Os pacientes foram orientados a reportar qualquer tipo de evento adverso.

3.8. Análise Estatística

O teste t pareado foi utilizado para avaliar possíveis diferenças entre os momentos pré e pós-intervenção. *Effect size* (ES) foi estimado para todas as variáveis dependentes para determinação da significância prática dos achados. O ES foi obtido através da divisão dos dados pós-intervenção menos os dados pré-intervenção pelo desvio-padrão médio, de acordo com descrição prévia (27). O nível de significância foi previamente estipulado em

valores de P menores ou iguais a 0,05. Os dados foram expressos em média \pm DP.

4. RESULTADOS

4.1. Pacientes

Trinta pacientes com diagnóstico definitivo de DMJ foram convidados a participar do estudo. Quatorze pacientes aceitaram o convite, porém quatro desistiram no primeiro mês devido a razões pessoais. Portanto, 10 pacientes (cinco do sexo feminino e cinco do sexo masculino) completaram o protocolo e foram avaliados.

A média da idade foi de $12 \pm 3,2$ anos. O tempo médio de diagnóstico da doença foi de $62,7 \pm 4,7$ meses. Seis pacientes encontravam-se em atividade da doença e quatro encontravam-se em remissão da doença sem medicação. A adesão ao programa foi de $89 \pm 9\%$. A Tabela 1 mostra as características demográficas e as medicações desses pacientes.

Tabela 1. Características demográficas e medicações

Paciente	Sexo	Idade (anos)	IMC (kg/m ²)	Tempo de diagnóstico (meses)	Dose de prednisona (mg/dia) atual/cumulativa (g)	Dose atual de outros imunossupressores e medicações	Atividade da doença*
I	F	7	17,4	58	0,0/4,9	Nenhum	Inativo
II	F	15	27,7	137	40,0/50,7	MTX	Ativo
III	F	14	29,0	69	0,0/30,8	Nenhum	Inativo
IV	M	12	23,7	39	10,0/24,7	HCQ; MTX; Talidomida	Ativo
V	F	8	17,6	63	7,5/22,0	MTX	Ativo
VI	F	10	18,5	12	20,0/8,4	MTX	Ativo
VII	M	17	15,9	122	0,0/12,8	Nenhum	Inativo
VIII	M	10	17,8	39	10,0/16,2	HCQ; MTX; CyA; IVIG; Talidomida	Ativo
IX	M	14	18,1	29	7,5/18,1	CyA	Ativo
X	M	13	24,3	59	0,0/18,2	Nenhum	Inativo
Média		12,0	21,0	62,7	9,5/20,9		
DP		3,2	4,7	39,3	12,5/13,7		

IMC = índice de massa corpórea; HCQ = hidroxicloroquina; MTX = Metotrexato; CyA = Ciclosporina A; IVIG = Imunoglobulina intravenosa. * De acordo com o escore DAS

4.2. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde e Escores da DMJ

PedsQL da criança e dos pais melhoraram significativamente após a intervenção (8,3%; ES 0,67, $p=0,0008$ e 8,7%; ES 0,68, $p=0,027$, respectivamente). DAS reduziu significativamente após a intervenção (-31,6%; ES -0,29, $p=0,021$). CMAS apresentou aumento discreto, mas estatisticamente significante após o programa (2,5%; ES 0,28, $p=0,009$), enquanto o MMT apresentou uma tendência à significância estatística (2,2%; ES 0,42, $p=0,080$) (Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos de um programa de exercícios físicos supervisionados nos parâmetros de saúde e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com dermatomiosite juvenil.

Variável (variação)	Pré Intervenção	Pós Intervenção	DP	Effect size	P
CMAS (0-52)	48,0	49,2	4,19	0,28	0,009
MMT (0-80)	77,6	79,3	4,01	0,42	0,081
PedsQL paciente (0-100)	83,7	90,7	10,36	0,67	0,001
PedsQL pais (0-100)	84,5	91,9	10,79	0,68	0,027
DAS (0-20)	4,3	3,0	4,75	-0,29	0,021

CMAS = Childhood Muscle Assessment Scale; MMT = Manual Muscle Testing; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; DAS = Disease Activity Score; DP = Desvio-padrão

4.3. Força Muscular e Capacidade Física

A força muscular máxima, medida pelo teste de 1-RM, aumentou em 22% (ES 0,29, $p=0,048$) e 17,4% (ES 0,34, $p=0,049$) nos exercícios de *leg press* e supino, respectivamente. A força no dinamômetro de mão melhorou em 15,3% (ES 0,29, $p=0,028$) após a intervenção.

O programa de exercícios físicos foi eficaz em melhorar a capacidade física dos pacientes. Melhoras significantes foram observadas em ambos os testes levantar-e-caminhar (-10,3%; ES -0,71, $p=0,035$) e sentar-e-levantar (10,4%; ES 1,20, $p=0,026$) (Figura 1).

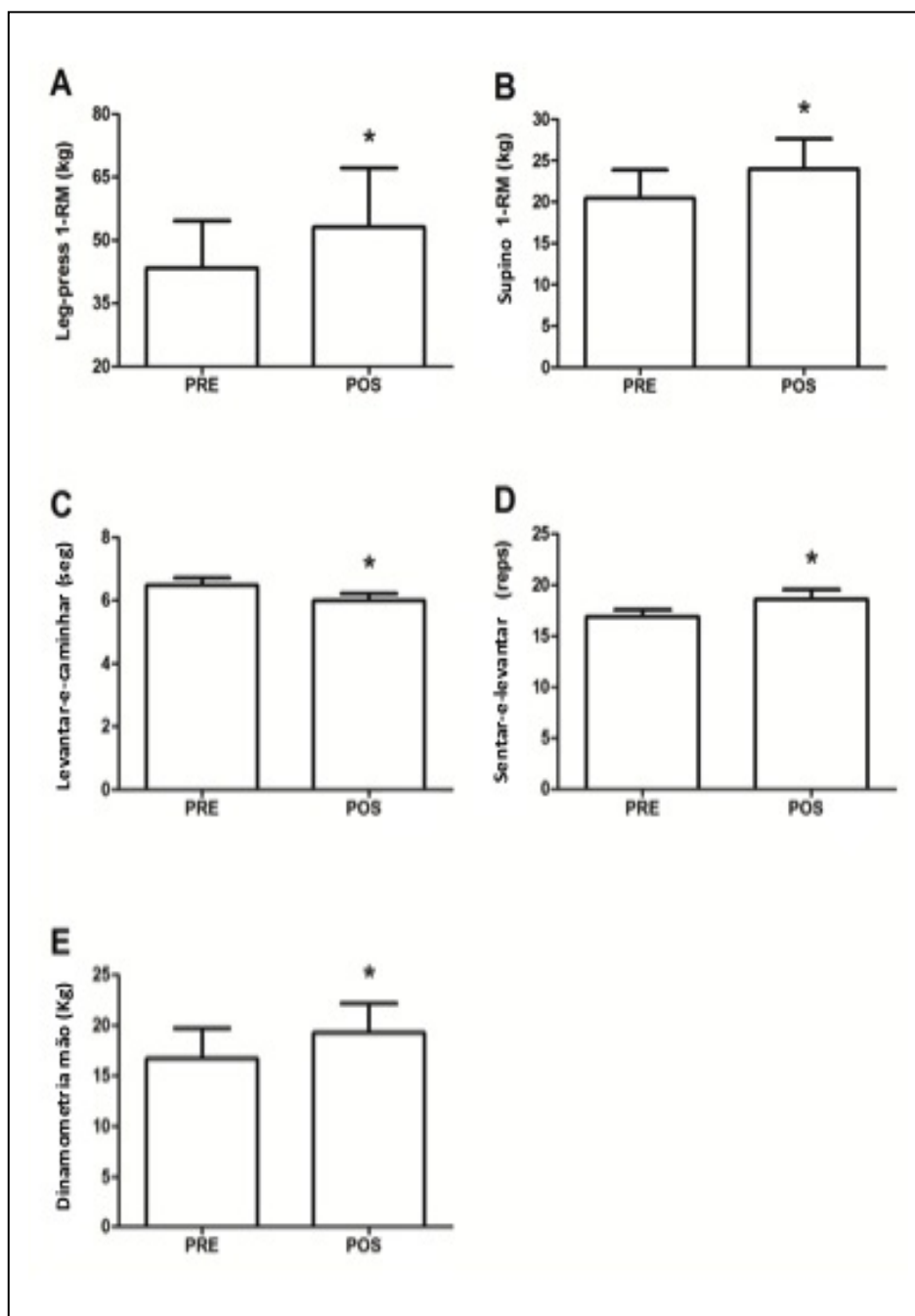


Figura 1. Força muscular e capacidade física nos momentos inicial (PRE intervenção) e após 12 semanas de treinos (POS intervenção). * indica $p < 0,05$ comparado com a avaliação inicial.

4.4. Condicionamento Aeróbio

O condicionamento aeróbio, avaliado pela ergoespirometria, melhorou significativamente após o programa. O pico de VO_2 e o tempo para exaustão aumentaram em 13,3% (ES 0,49, $p=0,001$) e 18,2% (ES 0,94, $p=0,003$), respectivamente. A frequência cardíaca de repouso diminuiu em 14,7% (ES - 0,91, $p=0,008$), indicando adaptações cardiovasculares importantes ao exercício (Figura 2).

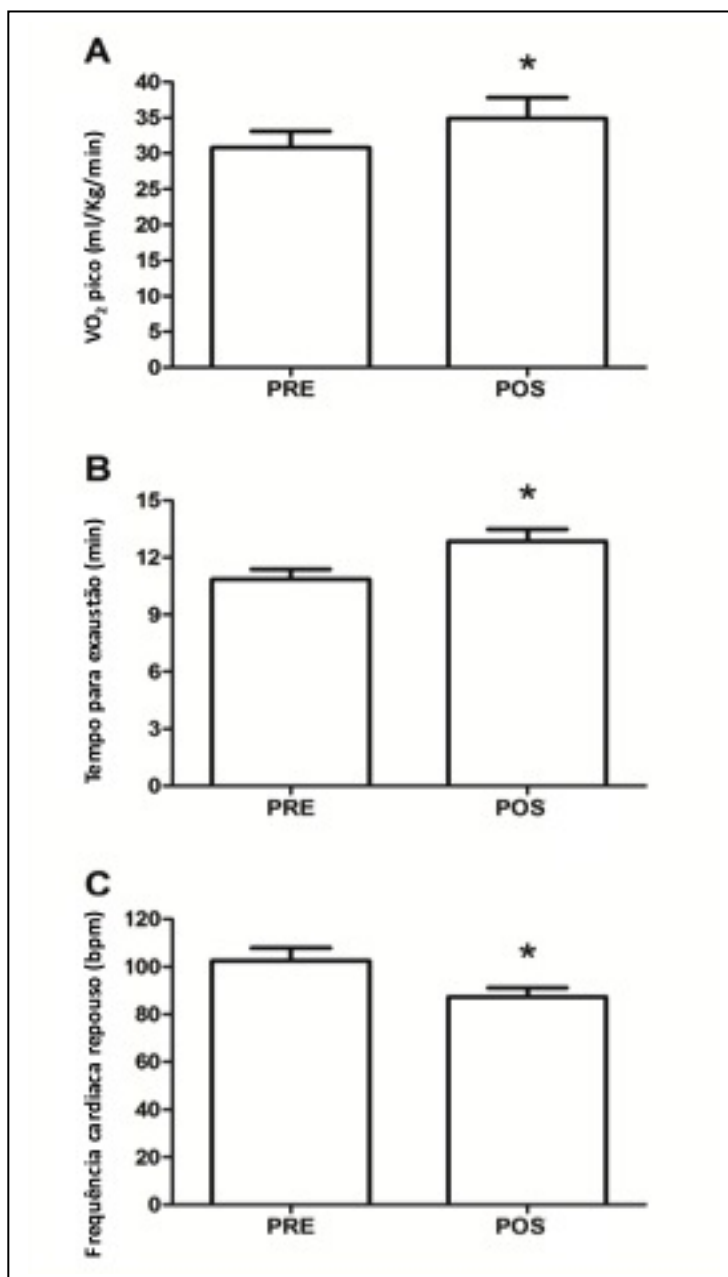


Figura 2. Parâmetros de condicionamento aeróbio nos momentos inicial (PRE intervenção) e após 12 semanas de treinos (POS intervenção). * indica $p < 0,05$ comparado com a avaliação inicial.

4.5. Composição Corpórea e DMO

DMOA na coluna lombar e corpo total melhoraram significativamente após o programa (2,85%; ES 0,24, $p=0,008$ e 1,44%; ES 0,11, $p=0,044$, respectivamente). O conteúdo mineral ósseo total melhorou significativamente quando a cabeça foi considerada na análise (4,2%; ES 0,10, $p=0,03$), enquanto uma tendência foi observada quando a cabeça foi retirada da análise (4,5%; ES 0,09, $p=0,051$) (Tabela 3). Não foram observadas diferenças significativas na DMOA do fêmur total (4,1%; ES 0,37, $p=0,115$), no índice de massa muscular esquelética relativa (-0,37%; ES -0,02, $p=0,39$), no índice de massa gorda relativa (1,0%; ES 0,01, $p=0,43$), na porcentagem de massa gorda (-0,69%; ES -0,02, $p=0,42$), e nos escores Z da DMO na coluna lombar (-3,3%; ES 0,02, $p=0,30$), fêmur total (2,9%; ES 0,01, $p=0,44$) e corpo total (11%; ES 0,17, $p=0,09$).

Tabela 3. Efeitos de um programa de exercícios físicos supervisionados na DMOA, CMO, índice de massa magra, e índice de massa gorda em pacientes com dermatomiosite juvenil*.

	Pré intervenção	Pós intervenção	Effect size	p
DMOA (L1-L4) (g/cm ³)	0,105 ± 0,013	0,108 ± 0,011	0,24	0,008
DMOA-FT (g/cm ³)	0,139 ± 0,015	0,145 ± 0,015	0,037	0,110
DMOA-CT (sem cabeça) (g/cm ³)	0,019 ± 0,002	0,020 ± 0,002	0,10	0,040
CMO total (g)	1289,24 ± 505,58	1343,67 ± 562,69	0,10	0,030
CMO (sem cabeça) (g)	952,90 ± 440,10	996,06 ± 491,74	0,09	0,051
Massa magra/a ² (g/m ²)	13913,5 ± 1883,8	13861,7 ± 1905,9	-0,02	0,380
Massa gorda/a ² (g/m ²)	7346,1 ± 3989,5	7419,3 ± 4724,6	0,02	0,430
% massa magra	31,7 ± 10,6	31,5 ± 12,7	-0,02	0,420

Valores expressos em média ± DP. DMOA = densidade mineral óssea aparente; L1-L4 = coluna lombar entre L1 e L4; FT = fêmur total; CT = corpo total; CMO: conteúdo mineral ósseo.

4.6. Análises Laboratoriais e Medicamentos

Não houve evidência clínica de fadiga excessiva, dor, lesão osteoarticular, dor muscular, ou outros eventos adversos. Os parâmetros laboratoriais se mantiveram inalterados após a intervenção (Tabela 4). A dose de prednisona foi reduzida após a intervenção em aproximadamente 21%, porém não houve diferença estatística (média ± DP da dose basal 9,5 ± 12 mg/dl, dose pós programa 7,5 ± 8,8 mg/dl; ES - 0,2, p=0,12). As demais medicações (número, tipo, e dose das drogas) se mantiveram

inalteradas durante o estudo, exceto por um paciente que iniciou tratamento com Ciclosporina A devido à piora do quadro cutâneo (paciente II, Tabela 1).

Tabela 4. Efeitos de um programa de exercícios físicos supervisionados nos parâmetros laboratoriais em pacientes com dermatomiosite juvenil.

	Pré intervenção	Pós intervenção	Effect size	p
Hemoglobina (g/dL)	12,87	13,23	0,25	0,15
Hematócrito (%)	37,51	37,95	0,13	0,31
Leucócitos (/mm ³)	7130	7110	-0,01	0,48
Neutrófilos (%)	56,95	59,1	0,15	0,29
Linfócitos (%)	33,3	31,6	-0,13	0,32
Plaquetas (/mm ³)	333400	324200	-0,08	0,32
PCR (mg/L)	1,46	1,87	0,20	0,30
VHS (mm/Hg)	16,2	21,2	0,39	0,06
Ferritina (mcg/L)	83,1	107,8	0,48	0,14
Insulinemia (U/L)	15,1	11,4	-0,29	0,06
Glicemia (mg/dL)	79,2	82,1	0,55	0,08
Ureia (mg/dL)	24,6	26,5	0,16	0,17
Creatinina (mg/dL)	0,58	0,61	0,16	0,11
Colesterol total (mg/dL)	152,5	158,6	0,17	0,24
HDL-c (mg/dL)	46,7	50,6	0,44	0,06
LDL-c (mg/dL)	92,4	97,7	0,19	0,22
VLDL-c (mg/dL)	17,9	17,5	-0,03	0,45
Triglicérides (mg/dL)	89,4	88,0	-0,02	0,47
Aldolase (U/L)	6,33	5,77	-0,30	0,10
CK (U/L)	132,4	137,6	0,03	0,40
DHL (U/L)	178,5	184,4	0,16	0,29
AST (U/L)	23	23,2	0,01	0,46
ALT (U/L)	39,4	36,3	-0,22	0,23

PCR = proteína C reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação; HDL-c = lipoproteína de alta densidade-colesterol; LDL-c = lipoproteína de baixa densidade-colesterol; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade-colesterol; CK = creatinoquinase; DHL = desidrogenase láctica; AST = aspartato aminotransferase ; ALT = alanina aminotransferase.

5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que avaliou os efeitos de um programa de exercícios físicos em uma coorte de pacientes com DMJ. Foi demonstrado que o treinamento físico melhorou vários sintomas da DMJ, como fraqueza muscular, falta de condicionamento aeróbio, atrofia muscular e perda óssea. Uma melhora significativa na qualidade de vida relacionada à saúde também foi observada sem exacerbação ou reativação da doença. Esses dados inéditos fornecem evidências de que o exercício pode ser seguro e eficaz em pacientes com DMJ leve e crônica.

O exercício físico é classicamente recomendado como tratamento de várias doenças, como o diabetes mellitus tipo 2 e a hipertensão arterial (28). Mais recentemente, houve um aumento no reconhecimento da proposta terapêutica do exercício nas doenças reumatológicas, principalmente em adultos. A atividade física tem sido prescrita como tratamento da osteoporose (29), osteoartrite (30), esclerodermia (31), fibromialgia (32), e artrite reumatóide (33). Além disso, o exercício físico foi estudado como sendo promissor no tratamento das MIIIs (34). No entanto, evidências para a recomendação de atividade física para o tratamento da DMJ são limitadas a poucos estudos transversais, mostrando uma capacidade física prejudicada nesta doença (11-13). De fato, estudos longitudinais são necessários para confirmar a relevância do exercício nos pacientes com DMJ.

Neste sentido, foi demonstrado que pacientes com DMJ apresentam menor tolerância ao exercício e menor VO_2 pico quando comparados a

indivíduos saudáveis (11-13). Takken e colaboradores (12) demonstraram que o VO_2 pico (dados expressos em valores absolutos e relativos ao peso corpóreo) foi o parâmetro mais prejudicado na DMJ quando a doença está ativa. Foi observado em nosso estudo que houve uma melhora importante no tempo para exaustão na ergoespirometria, que é um parâmetro relacionado à tolerância a fadiga e capacidade física. Além disso, nós também observamos um incremento no VO_2 pico e uma diminuição na frequência cardíaca de repouso, ambos os parâmetros clássicos de adaptação cardiovascular ao treinamento aeróbio. Esses achados sugerem um importante efeito terapêutico da atividade física, atenuando a falta de condicionamento aeróbio observado em pacientes com DMJ.

O programa de exercícios melhorou significativamente a força muscular máxima dos membros superiores e inferiores (1-RM e dinamometria de mão) e a função muscular (testes levantar-e-caminhar, assim como sentar-e-levantar). A melhora nas medidas objetivas de força e função musculares foram paralelas as dos escores da DMJ. Em crianças pré-púberes saudáveis, os exercícios de resistência agem principalmente melhorando os parâmetros neurais (coordenação intra e intermuscular) em comparação com os morfológicos (área transversal do músculo e tipos das fibras) (35). Certamente os efeitos positivos da atividade física no sistema neuromuscular devem ter relevância clínica no tratamento da DMJ, uma vez que a atrofia e a fraqueza musculares são as principais preocupações nesses pacientes.

Outro achado interessante neste estudo foi a melhora na DMOA após o programa. A DMOA é uma medida de densidade volumétrica, com o objetivo de minimizar o efeito do crescimento na análise longitudinal em crianças (23-24). Está bem estabelecido que crianças apresentam uma alta taxa de remodelação óssea e que a atividade física regular leva a modificações mais importantes na massa óssea em estágios pré-púberes comparado a idades mais avançadas, o que parcialmente explica a elevada resposta da massa óssea após o programa neste estudo (36,37). Apesar de esse achado ter sido significativo estatisticamente, em números absolutos o ganho de massa óssea foi pequeno. Isso é corroborado pelo resultado do ES, que mostrou um tamanho do efeito pequeno, revelando uma baixa significância prática. Porém, sabe-se que em indivíduos saudáveis há evidências de que o exercício físico é eficaz em diminuir progressivamente a perda de massa óssea, sendo este outro motivo para que a atividade física possa ser prescrita para pacientes com DMJ.

Há uma preocupação empírica de que o exercício poderia causar reativação da doença em pacientes com MII. No entanto, um número crescente de estudos refutou essa possibilidade em adultos com dermatomiosite, polimiosite, e miosite por corpúsculos de inclusão. Em crianças com DMJ ativa ou em remissão, Maillard e colaboradores (38) demonstraram que uma única sessão de exercícios não alterava o grau de inflamação muscular, fornecendo evidências preliminares de que um programa de exercícios poderia ser seguro para pacientes com DMJ.

Recentemente, nosso grupo relatou uma ausência de eventos adversos em uma criança com DMJ em remissão que realizou o programa de atividades físicas por 16 semanas. O presente estudo reafirma que o exercício é seguro na DMJ, pois não houve eventos adversos após o programa de atividades nos pacientes com DMJ crônica ativa ou em remissão. Além disso, é importante observar que o instrumento de atividade da doença (DAS) reduziu depois da intervenção, sugerindo que um programa de exercícios regulares supervisionados pode de fato diminuir ao invés de aumentar a atividade da doença.

O prognóstico dos pacientes com DMJ tem substancialmente melhorado nas últimas décadas. Como consequência, o foco clínico e científico tem mudado de mortalidade para morbidade e qualidade de vida. Neste contexto, os efeitos do treinamento físico em melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde neste estudo é de grande relevância. A restauração da capacidade física do paciente pode ser o primeiro passo para um estilo de vida mais ativo.

Obviamente, pais, reumatologistas pediátricos e outros profissionais da saúde devem continuar a incentivar a inserção progressiva da atividade física na vida dos pacientes. Consequentemente, poderia se esperar sintomas menos graves, melhor qualidade de vida e inclusive uma melhor capacidade física (14). Essa recomendação tem sido há bastante tempo almejada em uma grande variedade de doenças, onde o exercício tem sido promovido como um “medicamento” (39).

O presente estudo estende essa recomendação para a DMJ, para a qual o exercício pode ser prescrito como uma terapia adjuvante e lúdica, com a necessidade de uma padronização dos exercícios para todos os pacientes, levando-se em conta a sua individualidade e habilidades.

É importante enfatizar que esse estudo possui limitações. Primeiro, houve uma ausência de grupo controle, sendo que influências da maturação e do curso natural da doença nos resultados não puderam ser avaliados. No entanto, como se tratou de um estudo de curta duração, alguns desses aspectos podem ser minimizados. Além disso, a DMJ é uma doença heterogênea que pode se beneficiar de comparações intra e não entre pacientes. Isso pode ser observado levando-se em conta as amostras pequenas em estudos com DMJ devido à baixa prevalência dessa doença. Nossa amostra foi composta de pacientes com doença em atividade e em remissão com o objetivo de maximizar a validade externa deste estudo. No entanto, o pequeno número de pacientes nestes subgrupos (ativo e inativo) nos impediu comparar as respostas ao exercício em função da atividade da doença.

Entretanto, como este estudo envolveu apenas pacientes com DMJ crônica e leve, esses achados não podem ser extrapolados aos pacientes com fraqueza muscular importante e para aqueles com diagnóstico recente. Estudos controlados, randomizados e com amostras maiores e mais diversificadas (ativas, em remissão, refratárias) devem ser priorizados para identificar os efeitos promissores do exercício na DMJ.

Além disto, o objetivo deste estudo não foi avaliar os mecanismos intrínsecos pelos quais o exercício possa melhorar a capacidade física na DMJ. Supostamente, o exercício poderia atenuar uma variedade de sintomas da DMJ reduzindo a inflamação local e sistêmica, melhorando a capacidade oxidativa muscular, reduzindo a reabsorção óssea e/ou aumentando a formação óssea, e promovendo o anabolismo protéico. Esses mecanismos devem ser testados em estudos futuros para melhorar a prescrição do exercício para pacientes com DMJ. Assim sendo, os resultados do presente estudo ampliam o conhecimento na literatura do papel terapêutico do exercício nas MII para a DMJ.

6. CONCLUSÃO

1. Um programa de exercícios físicos supervisionados de 12 semanas foi seguro e melhorou força e função musculares, atividade da doença, massa muscular, condicionamento aeróbio, massa óssea e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DMJ crônica e de leve intensidade.

7. REFERÊNCIAS

1. Pignone A, Fiori G, Del Rosso A, Generini S, Matucci-Cerinic M. The pathogenesis of inflammatory muscle diseases: on the cutting edge among the environment, the genetic background, the immune response and the dysregulation of apoptosis. *Autoimmun Rev* 2002;1:226–32.
2. Rider LG. The heterogeneity of juvenile myositis. *Autoimmun Rev* 2007;6:241–7.
3. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201–12.
4. De Salles Painelli V, Gualano B, Artioli GG, de Sa Pinto AL, Bonfa E, Lancha AH, et al. The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev* 2009;8:355–9.
5. Harris-Love MO. Physical activity and disablement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:679–90.
6. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjornsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;57:768–77.
7. Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, Borg K. Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction. *J Rehabil Med*

2003;35:31–5.

8. Gualano B, Neves M Jr, Lima FR, de Sa Pinto AL, Laurentino G, Borges C, et al. Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: a case study. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:250–4.

9. Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H, Grundtman C, Gernapudi R, Esbjornsson M, et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med* 2010;16:455–64.

10. Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM, Fleisher TA, Feuerstein IM, Hurley BF, et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1997;20:1242–8.

11. Takken T, Spermon N, Helders PJ, Prakken AB, van der Net J. Aerobic exercise capacity in patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2003;30:1075–80.

12. Takken T, van der Net J, Engelbert RH, Pater S, Helders PJ. Responsiveness of exercise parameters in children with inflammatory myositis. *Arthritis Rheum* 2008;59:59–64.

13. Takken T, van der Net J, Helders PJ. Anaerobic exercise capacity in patients with juvenile-onset idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005;53:173–7.

14. Gualano B, Sa Pinto AL, Perondi B, Leite Prado DM, Omori C, Almeida RT, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 9:569 –73.
15. Omori CH, Prado DML, Gualano B, Sallum AE, Pinto ALS, Roschel H, et al. Responsiveness to exercise training in juvenile dermatomyositis: a twin-case study. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;25(1):270.
16. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403–7.
17. Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, Rider LG, Pilkington C, Oliveira S, et al, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1533– 41.
18. Kendall F, McCreary EK, Provance PG. *Muscles: testing and function*. Baltimore: Williams & Willkins; 1993.
19. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH, et al, and the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the

evaluation of muscle function. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2213–9.

20. Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, Lechman TS, Pachman LM. Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence. *Arthritis Rheum* 2003, 49(1):7-15.

21. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Quality of life of children and adolescents from Sao Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:308–15.

22. Taylor A, Konrad PT, Norman ME, Harcke HT. Total body bone mineral density in young children: influence of head bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1997;12:652–5.

23. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992;7:137– 45.

24. Crabtree N, Leonard M, Zemel B. Dual-energy x-ray absorptiometry. In: Sawyer A, Bachrach L, Fung E, editors. *Bone densitometry in growing patients: guidelines for clinical practice*. Totowa (NJ): Humana Press; 2007. p. 41–57.

25. Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs RW Jr, Lentle BC. Precision assessment and radiation safety for dual-energy x-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2005;8:371– 8.

26. Goulding A, Taylor RW, Grant AM, Jones S, Taylor BJ, Williams SM. Relationships of appendicular LMI and total body LMI to bone mass and physical activity levels in a birth cohort of New Zealand five-year olds. *Bone* 2009;45:455–9.
27. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale (CA): Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
28. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 2006; Suppl 1:3–63.
29. Babatunde OO, Forsyth JJ, Gidlow CJ. A meta-analysis of brief high-impact exercises for enhancing bone health in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:109–19.
30. Altman RD. Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care* 2010;16 Suppl:S41–7.
31. Pinto AL, Oliveira NC, Gualano B, Christmann RB, PainelliVS, Artioli GG, et al. Efficacy and safety of concurrent training in systemic sclerosis. *J Strength Cond Res* 2011;25:1423–8.
32. Sanudo B, Galiano D, Carrasco L, de Hoyo M, McVeigh JG. Effects of a prolonged exercise program on key health outcomes in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2011;43:521–6.

33. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM, Jones DL. Effects of community-deliverable exercise on pain and physical function in adults with arthritis and other rheumatic diseases: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:79–93.
34. Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:164–71.
35. Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res* 2009;23:S60–79.
36. Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, Calbet JA. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med* 2009;39:439–68.
37. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the University of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1672–9.
38. Maillard SM, Jones R, Owens CM, Pilkington C, Woo PM, Wedderburn LR, et al. Quantitative assessments of the effects of a single exercise session on muscles in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;53:558–64.
39. Booth FW, Zwetsloot KA. Basic concepts about genes, inactivity and aging. *Scand J Med Sci Sports* 2011;20:1–4.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **Efeito de um Programa de Exercícios Físicos em Crianças e Adolescentes com Dermatomiosite Juvenil.**

PESQUISADOR : **Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva**

CARGO/FUNÇÃO **Médico** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 64724

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Reumatologia Pediátrico do ICr-HC-FMUSP**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : ...2 anos

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

Em crianças e adolescentes os exercícios físicos são importantes, melhorando a saúde dos pacientes. Muitos trabalhos já demonstraram benefícios do exercício físico em paciente com doenças reumatológicas. Há poucos estudos sobre a influência do exercício físico nas crianças e adolescentes com lúpus, artrite idiopática juvenil e dermatomiosite, mas não existem relatos de piora da criança ou adolescente portadora destas doenças que realizaram exercícios físicos programados. É provável que um programa de exercícios melhore sua condição física e psicológica, melhorando a qualidade de vida durante e após o tratamento da doença.

Essas informações estão sendo fornecidas para a participação voluntária do seu filho(a) neste estudo, que visa melhorar a capacidade física (respiratória, força muscular e alongamento) através do exercício físico programado e orientado por médicos, fisioterapeutas e professor de educação física.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros:

Levantaremos a ficha médica do seu filho para saber sobre a sua doença, o estágio do tratamento, os remédios que ele toma, e outras informações que possam ser úteis. Seu filho responderá questionários e será examinado em consulta e em laboratório. Ele passará por uma avaliação que incluirá testes de alongamento e de esforço físico - que é um teste para medir a força do músculo. Além disso fará um teste de esforço na esteira (ergoespirometria) que avalia o coração e a capacidade respiratória.

Ele praticará exercícios físicos cuidadosamente planejados, duas vezes por semana, durante 12 semanas, com supervisão e acompanhamento feita pelo médico, pelo fisioterapeuta e pelo professor de educação física.

Será colhido um pouco de sangue no lóbulo da sua orelha no primeiro dia que for iniciado o exercício e no último dia do programa. Assim como, nesses mesmos dias será feita uma avaliação da quantidade de oxigênio no seu sangue. Esse exame é feito por meio de um aparelho que é colocado envolvendo o um dedo da sua mão.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Será realizada coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço uma vez por mês (quatro coletas no total)

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

De uma forma geral, seu filho não está sujeito a riscos durante a prática dos exercícios, já que durante todo o período ele estará sendo avaliado por profissionais da área da saúde. O exercício será suspenso caso ocorra qualquer desconforto ou evento inesperado que possa prejudicar seu filho.

Avaliação da força muscular e respiratória - O exame para avaliar a força dos músculos e o exame para avaliar a capacidade respiratória podem ocasionar algum cansaço na hora do exame. Seu filho(a) também poderá sentir um pouco de dor nos músculos até 2 dias depois do teste.

Programa de Exercícios - Durante o programa de exercícios ele poderá sentir cansaço na primeira semana, o que provavelmente não acontecerá nas outras semanas de exercício.

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

5 – Benefícios para o participante

Seu filho será avaliado e iremos desenvolver um programa de exercícios adequado à sua condição clínica e física. Participando dele com regularidade ele poderá melhorar sua condição física, o que irá permitir que possa fazer suas atividades diárias com mais disposição. Adquirindo mais força muscular e capacidade respiratória.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

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

7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Clovis Artur Almeida da Silva**, que pode ser encontrado no endereço **Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo na Rua Dr Eneas Carvalho de Aguiar, 647** Telefone(s) **3069-8675**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

MANUAL MUSCLE TEST (MMT)

INSTRUÇÕES PARA A AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR PELA ESCALA DE KENDALL (Com a permissão do “International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group”)

A avaliação da força muscular utilizando a escala de Kendall modificada da escala original de 0-5 será aplicada para crianças acima de 4 anos. Abaixo da faixa etária de 4-5 anos há limitações para cooperação e entendimento dos comandos para a realização do teste. Sinta-se à vontade para realizar a avaliação de crianças menores que se mostrarem cooperativas com os comandos para as tarefas. A força muscular proximal e distal será avaliada considerando o grau da amplitude dos movimentos.

[A modificação de Kendall permite desdobrar em (+) e (-) as determinações a partir do grau 2 da escala padrão de 0-5, desta forma convertendo-a para uma ‘escala expandida’ de 0-10 .]

O teste manual de avaliação da força muscular será realizado UNILATERALMENTE (somente do lado direito) para os seguintes grupos musculares: flexores do pescoço, deltóide, bíceps, extensores do punho, gluteus maximus, gluteus medius, quadriceps, dorsiflexores dos tornozelos (Veja as instruções na próxima página).

CÁLCULO DA PONTUAÇÃO FINAL

Número total de músculos (ou grupos musculares) testados	8
Pontuação final (0-10)	80

A avaliação da força muscular será registrada na folha de exame e as instruções detalhadas sobre os comandos visam uniformizar a técnica e a pontuação.

Referência: Legg AT, Merril JB: Physical Therapy in Infantile Paralysis . reprinted from ‘Principles and Practice of Physical Therapy’. Edited by Mock Pemberton and Coulter, Hagerstown, MD WF Prior Co., Inc. 1932; 45-71.

PONTUAÇÃO PARA A AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR PELA ESCALA DE KENDALL		
	FUNÇÃO DO MÚSCULO	ESCALA DE 0-10
Ausência de Movimentos	Nenhuma contração (ou fasciculações) palpáveis	0
	Tendões tornam-se proeminentes ou tênue contração muscular palpável	
Teste dos Movimentos	MOVIMENTOS NO PLANO HORIZONTAL	
	Movimenta-se com amplitude parcial dos movimentos	1
	Movimenta-se com amplitude total dos movimentos	2
	Apresenta amplitude total dos movimentos contra resistência ou apresenta amplitude dos movimentos total contra a pressão	3
	POSIÇÃO ANTIGRAVITACIONAL	
Teste das Posições	Movimentos anti-gravitacionais com amplitude parcial	
	Liberação gradual da posição testada	4
	Permanece na posição testada (sem nenhuma pressão)	5
	Permanece na posição testada contra uma pressão leve	6
	Permanece na posição testada contra uma pressão leve a moderada	7
	Permanece na posição testada contra uma pressão moderada	8
	Permanece na posição testada contra uma pressão moderada a intensa	9
Permanece na posição testada contra uma pressão intensa	10	

CMAS

1. Elevação da cabeça (flexão do pescoço)

- 0= Incapaz
- 1= 1-9 segundos
- 2= 10-29 segundos
- 3= 30-59 segundos
- 4= 10-119 segundos
- 5= ≥ 2 minutos # segundos

2. Elevação das Pernas/Alcançar e tocar Objeto

- 0= Incapaz de elevar a perna acima da mesa de exame
- 1= Capaz de elevar a perna, mas não consegue tocar objeto (mão do examinador)
- 2= capaz de levar a perna e tocar objeto (mão do examinador)

3. Duração da manobra de pernas elevadas e estendidas

- 0= Incapaz
- 1= 1-9 segundos
- 2= 10-29 segundos
- 3= 30-59 segundos
- 4= 10-119 segundos
- 5= ≥ 2 minutos # segundos

4. 'Virar de braços' Do decúbito dorsal ao ventral.

- 0= Incapaz. Tem dificuldade até para virar de lado, capaz de liberar os braços do tronco parcialmente ou incapaz de liberar o braço.
- 1= Vira-se de lado com relativa facilidade, mas não consegue liberar os braços do tronco e não consegue assumir o decúbito ventral completo.
- 2= Vira-se de lado facilmente, tem alguma dificuldade para liberar os braços do tronco, mas libera-os completamente e assume o decúbito ventral.
- 3= Vira-se de braços facilmente, libera os braços sem nenhuma dificuldade.

5. "Abdominais" / Flexão do tronco

- Mãos apoiadas nas coxas, com contrabalanço _____
- Mãos cruzadas no peito, com contrabalanço _____
- Mãos na nuca, com contrabalanço _____
- Mãos apoiadas nas coxas, sem contrabalanço _____
- Mãos cruzadas no peito, sem contrabalanço _____
- Mãos na nuca, sem contrabalanço _____

6. 'Sentar-se' - Do decúbito dorsal à posição sentada

- 0= Incapaz de sentar-se sem ajuda
- 1= Muita dificuldade. Muito lento, esforça-se e quase não consegue
- 2= Alguma dificuldade. Capaz de fazer, mas lentamente e com certo esforço.
- 3= Nenhuma dificuldade

7. Elevação dos braços estendidos

- 0= Não consegue elevar os punhos ate o nível da articulação acromio-clavicular (AC)
- 1= Consegue elevar os punhos acima da articulação AC, mas não acima do topo da cabeça
- 2= Consegue elevar os punhos acima do topo da cabeça, mas não consegue elevar os braços com extensão completa dos cotovelos
- 3= Eleva os braços completamente estendidos acima da cabeça

8. Elevação dos braços/ Duração

- 0= Incapaz
- 1= 1-9 segundos
- 2= 10-29 segundos
- 3= 30-59 segundos
- 4= \geq 60 segundos # segundos

9. Sentar-se no chão. (Partindo da posição ortostatica, sentar-se no chão)

- 0= Incapaz. Temeroso ate de tentar, mesmo com o apoio de uma cadeira (A criança tem medo de cair e machucar-se durante a manobra)
- 1= Muita dificuldade. Consegue, mas precisa de apoio da cadeira durante a descida . Incapaz , recusa-se a fazer o exercício sem o apoio de uma cadeira.
- 2= Alguma dificuldade. Consegue, estando em pé abaixar-se e sentar no chão, mas tem alguma dificuldade na descida. Pode fazer a 'manobra de Gower' . Abaixa-se lentamente ou apreensivamente, pode não ter controle completo do equilíbrio para assumir aposição sentada.
- 3= Nenhuma dificuldade. Não requer nenhuma manobra compensatória.

10. Posição de quatro / “Engatinhar”

- 0= Incapaz de partir do decúbito ventral para a posição de quatro
- 1= Capaz de assumir e manter a posição de quatro com muita dificuldade. Incapaz de elevar a cabeça e olhar para frente.
- 2= Capaz de manter a posição de quatro com o dorso estendido e a cabeça elevada (olhando para frente), mas não consegue arrastar para engatinhar para frente.
- 3= Capaz de manter a posição de quatro, olhar para frente e engatinhar.
- 4= Mantém o equilíbrio enquanto eleva e estende uma perna.

11. Levantar-se do chão

- 0= Incapaz, mesmo se for permitido usar a cadeira como apoio.
- 1= Muita dificuldade. Capaz de levantar-se, mas precisa apoiar-se na cadeira (incapaz, se não for permitido apoiar na cadeira)
- 2= Dificuldade moderada. Capaz de levantar-se sem o apoio da cadeira, mas precisa apoiar uma ou ambas as mãos nas coxas/joelhos ou no chão (Incapaz sem apoiar as mãos)
- 3= Pouca dificuldade. Não necessita de apoio das mãos nos joelhos, coxas ou no chão, mas mostra alguma dificuldade durante a subida.
- 4= nenhuma dificuldade

12. Levantar-se da cadeira

0= Incapaz de levantar-se da cadeira, mesmo se for permitido apoiar as mãos nas laterais do assento.

1= Muita dificuldade. Capaz, mas necessita apoio das mãos nas laterais do assento.

2= Dificuldade moderada. Capaz, mas apoia as mãos nos joelhos/coxas. Não precisa apoiar nas laterais do assento.

3= Pouca dificuldade. Não necessita de apoio das mãos nas laterais do assento, joelhos ou coxas, mas tem alguma dificuldade durante a subida.

4= nenhuma dificuldade

13. Subir um degrau no banquinho ou escadinha

0= Incapaz

1= Muita dificuldade. Capaz, mas necessita de apoiar as mãos na mesa de exame (ou na mão do examinador)

2= Alguma dificuldade. Não necessita apoiar na mesa de exame (ou na mão do examinador) mas apoia as mãos nos seus joelhos/coxa.

3= Capaz. Não necessita apoiar na mesa de exame, ou colocar as mãos nos seus joelhos/coxas.

14. Apanhar um objeto no chão

0= incapaz de curvar-se e abaixar para apanhar o objeto no chão.

1= Muita dificuldade. Capaz, mas precisa muito do apoio das mãos nos joelhos/coxas

2=Alguma dificuldade. Tem alguma dificuldade (mas não excessiva). Precisa de um apoio mínimo das mãos sobre os joelhos/coxas, e um pouco lento.

3= Nenhuma dificuldade. Não requer nenhuma manobra compensatória.

A pontuação máxima possível para os 14 exercícios (manobras) é de 52.

DISEASE ACTIVITY SCORE (DAS)

1. ESTADO FUNCIONAL	
Função normal	0
Limitação leve	1
Limitação moderada	2
Limitação grave	3

2.FRAQUEZA MUSCULAR	NÃO	SIM
Fraqueza da musculatura flexora do pescoço	0	1
Fraqueza da musculatura abdominal	0	1
Fraqueza da musculatura proximal superior	0	1
Fraqueza da musculatura proximal inferior	0	1
Sinal de Gowers	0	1
Andar anormal	0	1
Dificuldade de engolir	0	1
Voz anasalada	0	1

3.TIPO DE ENVOLVIMENTO CUTÂNEO	
Ausente ou resolvido completamente	0
Apenas atrofia (incluindo pápulas de Gottrons)	1
Eritema leve	2
Eritema moderado	3
Eritema grave	4

4. DISTRIBUIÇÃO DO ENVOLVIMENTO CUTÂNEO	
Nenhum	0
Focal (incluindo pele ao redor das articulações)	1
Difuso(incluindo superfícies extensoras dos braços)	2
Generalizado (incluindo tronco)	3

5.VASCULITE	Ausente	Presente
Eritema palpebral	0	1
Dilatação vascular palpebral	0	1
Trombose palpebral	0	1
Eritema periungueal	0	1
Telangiectasia ungueal	0	1
Dilatação em palato	0	1
Outros	0	1

6. PÁPULAS DE GOTTRONS	
Ausente	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3

A SOMA DOS VALORES OBTIDOS VARIA DE 0 (VALOR MÍNIMO) E 20 (VALOR MÁXIMO).

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato da Criança (5 a 7 anos)

Instruções para o entrevistador:

Eu vou fazer algumas perguntas que podem ser um problema para algumas crianças. Eu quero saber quanto destes problemas você tem ou estas coisas são um problema para você.

Mostre a figura à criança e aponte as respostas enquanto você lê:

Se nunca é um problema, aponte a face sorridente

Se algumas vezes é um problema, aponte a face do meio

Se muitas vezes é um problema, aponte a face triste

Eu vou ler cada pergunta. Aponte as figuras e mostre-me o quanto de cada uma destas coisas é um problema para você. Vamos praticar com um primeiramente.

	Nunca	Às Vezes	Muitas Vezes
Para você é difícil estalar os dedos			

Peça à criança para demonstrar, estalando os dedos dela para determinar se a resposta foi respondida corretamente ou não. Repita a pergunta se a criança demonstrar uma resposta diferente da ação.

Pense em como você tem se sentido nas últimas semanas. Por favor ouça cada frase com atenção e conte-me quanto de cada um destes problemas você tem tido.

Depois de ler o item, faça um gesto em direção às figuras. Se a criança hesitar ou parecer não saber como responder, leia a resposta enquanto aponta para as caras.

Capacidade Física <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Às Vezes	Muitas Vezes
1. Para você é difícil andar	0	2	4
2. Para você é difícil correr	0	2	4
3. Para você é difícil praticar esportes ou exercícios	0	2	4
4. Para você é difícil levantar coisas grandes	0	2	4
5. Para você é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	2	4
6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa (como pegar seus brinquedos)	0	2	4
7. Você tem machucado ou dor (Onde ? _____)	0	2	4
8. Você alguma vez já se sentiu cansado demais para brincar	0	2	4

Aspecto Emocional <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Às Vezes	Muitas Vezes
1. Você se sente assustado	0	2	4
2. Você se sente triste	0	2	4
3. Você se sente nervoso	0	2	4
4. Você tem dificuldade para dormir	0	2	4
5. Você se preocupa com o que vai acontecer com você	0	2	4

Aspecto Social <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Às Vezes	Muitas Vezes
1. É difícil para você conviver com outras crianças	0	2	4
2. Outras crianças dizem que não querem brincar com você	0	2	4
3. Outras crianças te provocam	0	2	4
4. Outras crianças fazem coisas que você não consegue fazer	0	2	4
5. É difícil para você acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	2	4

Atividade Escolar <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Às Vezes	Muitas vezes
1. É difícil para você prestar atenção na aula	0	2	4
2. Você esquece as coisas	0	2	4
3. É difícil para você fazer os trabalhos da classe	0	2	4
4. Você falta na escola por não se sentir bem	0	2	4
5. Você falta na escola por ter que ir ao médico ou hospital	0	2	4

Quanto cada uma destas coisas é problema para você?

Nunca

As vezes

Muitas vezes

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato da Criança (8 a 12 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para você. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para você no **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **freqüentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

*No último mês, o quanto você tem tido **problemas** com...*

Sobre a Minha Saúde e Atividades <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

Sobre os Meus Sentimentos <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu Convivo com Outras Pessoas <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outras crianças me provocam	0	1	2	3	4
4. Não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

Sobre a Escola <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato do Adolescente (13 a 18 anos)

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para você. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** para você no **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **freqüentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda

No último mês, quanto você tem tido problemas com...

Sobre a Minha Saúde e Atividades <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

Sobre os Meus Sentimentos <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu Convivo com Outras Pessoas <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outros adolescentes	0	1	2	3	4
2. Outros adolescentes não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outros adolescentes me provocam.	0	1	2	3	4
4. Não consigo fazer coisas que outros adolescentes da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os adolescentes da minha idade	0	1	2	3	4

Sobre a Escola <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

PedsQL™

Questionário Pediátrico de Qualidade de Vida

Versão 4.0

Relato dos Pais sobre as Crianças

Instruções

A próxima página contém uma lista de coisas que podem ser um problema para **seu (sua) filho (a)**. Por favor, conte-nos **quanto cada uma destas coisas têm sido um problema** seu (sua) filho (a) durante o **último mês**, assinalando:

- 0** se **nunca** é um problema
- 1** se **quase nunca** é um problema
- 2** se **algumas vezes** é um problema
- 3** se **freqüentemente** é um problema
- 4** se **quase sempre** é um problema

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

No último mês, quanto seu filho(a) tem tido problemas com...

Capacidade Física <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar de atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Fazer as tarefas do dia-a-dia da casa como pegar os seus brinquedos	0	1	2	3	4
7. Ter dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Pouca energia	0	1	2	3	4

Aspecto Emocional <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado	0	1	2	3	4
2. Ficar triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Ficar preocupado	0	1	2	3	4

Aspecto Social <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser amigos dele (a)	0	1	2	3	4
3. Outras crianças provocam seu filho (a)	0	1	2	3	4
4. Não consegue fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

Atividade Escolar <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar as atividades da classe	0	1	2	3	4
4. Faltar na escola por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4

Exercise Training in Juvenile Dermatomyositis

CLARISSA HARUMI OMORI, CLOVIS ARTUR ALMEIDA SILVA, ADRIANA MALUF ELIAS SALLUM, ROSA MARIA RODRIGUES PEREIRA, ANA LÚCIA DE SÁ PINTO, HAMILTON ROSCHEL, AND BRUNO GUALANO

Objective. To investigate the effects of a supervised exercise training program on health parameters, physical capacity, and health-related quality of life in patients with mild and chronic juvenile dermatomyositis (DM).

Methods. This was a prospective longitudinal study following 10 children with mild and chronic juvenile DM (disease duration >1 year). The exercise program consisted of twice-a-week aerobic and resistance training. At baseline and after the 12-week intervention, we assessed muscle strength and function, aerobic conditioning, body composition, juvenile DM scores, and health-related quality of life.

Results. Child self-report and parent proxy-report Pediatric Quality of Life Inventory scores were improved after the intervention (−40.3%; $P = 0.001$ and −48.2%; $P = 0.049$, respectively). Importantly, after exercise, the Disease Activity Score was reduced (−26.9%; $P = 0.026$) and the Childhood Muscle Assessment Scale was improved (+2.5%; $P = 0.009$), whereas the Manual Muscle Test presented a trend toward statistical significance (+2.2%; $P = 0.081$). The peak oxygen consumption and time-to-exhaustion were increased by 13.3% ($P = 0.001$) and 18.2% ($P = 0.003$), respectively, whereas resting heart rate was decreased by 14.7% ($P = 0.006$), indicating important cardiovascular adaptations to the exercise program. Upper and lower extremity muscle strength and muscle function were also significantly improved after the exercise training ($P < 0.05$). Both the whole-body and the lumbar spine bone mineral apparent density were significantly increased after training (1.44%; $P = 0.044$ and 2.85%; $P = 0.008$, respectively).

Conclusion. We showed for the first time that a 12-week supervised exercise program is safe and can improve muscle strength and function, aerobic conditioning, bone mass, disease activity, and health-related quality of life in patients with active and nonactive mild and chronic juvenile DM with near normal physical function and quality of life.

INTRODUCTION

Juvenile dermatomyositis (DM) belongs to a heterogeneous group of diseases known as idiopathic inflammatory myopathies (IIM) that share common symptoms, such as a proximal muscle weakness and a nonsuppurative inflammation of the skeletal muscle (1,2). The prognosis of juvenile DM in terms of physical function is often positive. However, many patients continue to present chronic ill-

ness and suffer sequelae of the disease (3). In this regard, it has been speculated that exercise training could promote functional benefits for these patients, ultimately leading to improvements in their quality of life (3–5).

In the past, exercise training was not allowed for patients with IIM because of the fear that the physical activity could either increase the muscle inflammation or enhance the disease activity. Currently, however, a growing body of studies has indicated that the exercise training can improve or at least stabilize the muscle strength and function without affecting markers of inflammation or disease activity (6–10). Therefore, exercise training has been recognized as a promising therapeutic strategy in the treatment of IIM patients. Nonetheless, the role of exercise in juvenile DM patients has been clearly underexplored.

It has been shown that juvenile DM patients often experience low lean and bone mass, marked weakness, poor aerobic conditioning, and strong exercise intolerance (11–13). A variety of physiopathologic mechanisms may explain the lower exercise capacity in juvenile DM, including the excessive concentration of intramuscular pro-inflammatory cytokines, the systemic inflammation process, the inflammation of the capillaries in the muscle, the hypoactivity, and the deleterious effect of glucocorticoid

Dr. Silva's work was supported by the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (08/58238-4), the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (302724/2011-7), and the Federico Foundation. Dr. Pereira's work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (300559/2009-7) and the Federico Foundation.

Clarissa Harumi Omori, MD, Clovis Artur Almeida Silva, MD, PhD, Adriana Maluf Elias Sallum, MD, Rosa Maria Rodrigues Pereira, MD, PhD, Ana Lúcia de Sá Pinto, MD, PhD, Hamilton Roschel, PhD, Bruno Gualano, PhD: University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

Address correspondence to Bruno Gualano, PhD, Avenue Mello de Moraes, 65 Butanta, Sao Paulo, SP Brazil, CEP: 05508-030. E-mail: gualano@usp.br.

Submitted for publication October 26, 2011; accepted in revised form March 20, 2012.

Significance & Innovations

- This is the first study to demonstrate that exercise training is a safe and effective strategy to improve overall health and quality of life in chronically and mildly affected juvenile dermatomyositis (DM) patients.
- Exercise could be suggested as a nonpharmacologic adjuvant treatment in juvenile DM symptoms.

treatment on the bone and muscle mass turnover (14). Theoretically, the regular exercise training could benefit juvenile DM patients by reducing systemic inflammation and vascular reactivity, increasing bone and muscle mass, and improving aerobic conditioning, neuromuscular function, and muscle strength. It is also reasonable to speculate that these adaptations altogether could lead to improvements in health-related quality of life.

To our knowledge, only a single case study has evaluated the effects of exercise training in a child with nonactive juvenile DM. As a result of a supervised program comprising both aerobic and strengthening exercises, the child exhibited greater strength, muscle function, and aerobic conditioning without experiencing exacerbation of the disease, thereby confirming the potential of exercise as a treatment in juvenile DM (15). However, no longitudinal study has been performed with a cohort of patients.

Thus, the aim of this study was to prospectively investigate for the first time the efficacy and safety of a supervised exercise training program in mild and chronic juvenile DM patients.

PATIENTS AND METHODS

Study design and patients. This was a prospective, longitudinal, quasiexperimental study conducted between January 2009 and July 2011 in Sao Paulo, Brazil (Clinical Hospital, School of Medicine, University of Sao Paulo). All of the 30 juvenile DM patients (age >7 years) followed at our clinic were invited to participate in this trial. Fourteen patients with juvenile DM accepted the invitation, but 4 withdrew within the first month of training due to personal reasons. Therefore, 10 completed the protocol and were evaluated. The sample consisted of children ages 7–17 years with active or nonactive mild (near normal physical function and quality of life) and chronic (disease duration >1 year) juvenile DM according to previously described criteria (16,17). All of the patients were diagnosed with definite juvenile DM according to the Bohan and Peter criteria (15), i.e., symmetric weakness of the proximal musculature; characteristic cutaneous changes consisting of heliotrope and/or Gottron's papules; elevation of the serum level of ≥ 1 of the following skeletal muscle enzymes: creatine kinase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, and aldolase; muscle biopsy documenting histologic evidence of necrosis; fiber size

variation, particularly perifascicular atrophy, degeneration and regeneration, and a mononuclear inflammatory infiltrate; and typical electromyography abnormalities. None of the patients presented 1) cardiovascular involvement (e.g., arrhythmias, arterial hypertension, heart failure, conduction disturbances, myocarditis, or pericarditis), 2) undernourishment, or 3) kidney or pulmonary chronic diseases. The patients were not engaged in any form of exercise for at least 6 months prior to and during the study. Table 1 shows the patients' demographic characteristics and their drug regimen.

The patients underwent a twice-a-week, 12-week supervised exercise training program. At baseline and after the intervention we assessed juvenile DM scores, health-related quality of life, muscle strength and function, aerobic conditioning, body composition, and laboratory and clinical parameters. The study was approved by the local ethics committee and all of the patients' parents signed the written informed consent.

Exercise training program. The exercise program consisted of 12 weeks of supervised aerobic and resistance exercises. Training sessions were composed of a 5-minute treadmill warmup followed by 20 minutes of resistance training, 30 minutes of treadmill aerobic training, and 5 minutes of stretching exercises. Exercise sessions occurred 2 times a week and were monitored by a fitness professional (HR) and a pediatric rheumatologist (CHO). The exercise program was performed in an intrahospital gymnasium (Laboratory of Assessment and Conditioning in Rheumatology, Clinical Hospital, School of Medicine, University of Sao Paulo, Brazil). The resistance training program was comprised of bench press, leg press, latissimus dorsi pulldown, leg extension, and seated row exercises. Patients were required to perform 3 sets of 8–12 repetition maximum (RM), except during the first week when a reduced volume of 2 sets of 15–20 RM for each exercise was performed. From the second week on, progression in the absolute exercise load was implemented when the patient was able to perform more than 12 repetitions. Aerobic training intensity was set at the corresponding heart rate of 70% of the peak oxygen consumption (VO_{2peak}). The adherence to the exercise program was monitored on a session basis by a member of the research staff. The mean \pm SD percent adherence rate was $89\% \pm 9\%$.

Juvenile DM scores and health-related quality of life. Juvenile DM scores and health-related quality of life parameters included the Manual Muscle Test (MMT) (18), Childhood Muscle Assessment Scale (CMAS) (19), Disease Activity Score (DAS) (20), and Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) version 4.0 Generic Core Scales (21).

Muscle strength and physical function assessments. The patients underwent 3 familiarization sessions for strength tests separated by at least 72 hours. Prior to the 1-RM test, 2 light warmup sets interspaced for 2 minutes were performed. Then the patients had up to 5 attempts to achieve the 1-RM load, with a 3-minute interval between

Table 1. Patients' demographic characteristics and drug regimen*

Patient	Sex	Age, years	BMI, kg/m ²	Time since diagnosis, months	Prednisone dose, current (mg/dl)/cumulative (gm)	Current use of other immunosuppressant drugs	Disease activity†
I	F	7	17.4	58	0.0/4.9	None	Nonactive
II	F	15	27.7	137	40.0/50.7	MTX	Active
III	F	14	29.0	69	0.0/30.8	None	Nonactive
IV	M	12	23.7	39	10.0/24.7	HCQ, MTX, thalidomide	Active
V	F	8	17.6	63	7.5/22.0	MTX	Active
VI	F	10	18.5	12	20.0/8.4	MTX	Active
VII	M	17	15.9	122	0.0/12.8	None	Nonactive
VIII	M	10	17.8	39	10.0/16.2	HCQ, MTX, CYC, IVIG, thalidomide	Active
IX	M	14	18.1	29	7.5/18.1	CYC	Active
X	M	13	24.3	59	0.0/18.2	None	Nonactive
Mean		12.0	21.0	62.7	9.5/20.9		
SD		3.2	4.7	39.3	12.5/13.7		

* BMI = body mass index; MTX = methotrexate; HCQ = hydroxychloroquine; CYC = cyclosporine; IVIG = intravenous infusion of immunoglobulin.
† According to references 16 and 17.

attempts. One-RM tests were conducted for the leg press and bench press exercises. Additionally, isometric strength was assessed through a handgrip dynamometer (Sanny).

Assessment of physical function was through “timed-stands” and “timed-up-and-go” tests. The timed-stands test evaluates the maximum number of stand-ups that a subject can perform from an armless chair of standard height (i.e., 45 cm) within 30 seconds, and the timed-up-and-go test evaluates the time that subjects require to rise from a standard armless chair, walk to a line on the floor 3 meters away, turn, return to the chair, and sit down again. The coefficients of variation for these tests were $\leq 0.5\%$.

Maximal-graded exercise test. All the subjects underwent incremental treadmill cardiopulmonary tests before and after the intervention. Attainment of VO_{2peak} was accepted when 2 of 3 criteria were met: a plateau in VO_2 , a respiratory exchange ratio of 1:1, and/or volitional exhaustion. Resting heart rate and time-to-exhaustion were also assessed as measures of cardiovascular adaptation to the training and exercise tolerance, respectively.

Bone mineral density (BMD) and body composition. BMD (gm/cm^2) and Z scores were determined by dual x-ray absorptiometry (DXA) using a Hologic QDR 4500 Discovery model densitometer. Bone area (cm^2) was calculated using the software provided with the densitometer. Bone mass was analyzed in the lumbar spine (L1–L4), total femur, and in the whole body. The whole-body analysis was conducted without considering the head, as it has been described to increase variability in children (22). To minimize the confounding effect of skeletal size on DXA measurements, a volumetric 3-dimensional approximation of bone density, bone mineral apparent density (BMAD; gm/cm^3), was calculated. BMAD was assessed by dividing the BMD in a given site (i.e., the spine, total femur, or whole body) by the square root of the corresponding body area (BA; $BMAD = BMD/\sqrt{BA}$) (23,24). All

of the measurements were carried out by the same trained technologist. Precision error for BMD measurements was determined according to the standards by the International Society for Clinical Densitometry protocols (25). Least significant changes with 95% confidence were $0.033 gm/cm^2$ at the lumbar spine, $0.039 gm/cm^2$ at the total femur, and $0.020 gm/cm^2$ at the whole body.

Body composition (i.e., lean mass, fat mass, and percentage [%] of fat) was assessed through the same densitometer with the use of a pediatric software program. The lean mass index and the fat mass index were calculated by dividing lean mass (kg) or fat mass by height, in squared meters (m^2) (26).

Safety analysis. Safety analysis included the assessment of laboratory parameters of inflammation, kidney and liver function, hematology, and serum skeletal muscle enzymes at baseline and at 48 hours after the last training session. Possible disease flare episodes were monitored throughout the study according to previously described criteria (16,17). Additionally, in order to evaluate symptoms of excessive exhaustion, pain, osteoarticular injury, muscle soreness, or any other adverse event, the patients were examined on a weekly basis by a pediatric rheumatologist (CHO) throughout the intervention. The patients were advised to report any sort of adverse events.

Statistical analysis. Paired *t*-tests were used to assess possible differences between pre- and postintervention periods. Pearson's correlations were performed to test the influence of the baseline disease activity (as assessed by the DAS) upon possible changes in the other dependent variables. Effect size (ES) for all dependent variables were estimated to determine the practical significance of the findings. ES was calculated according to a previous description (27). The significance level was previously set at *P* values less than or equal to 0.05. Data are expressed as mean \pm SDs.

Table 2. Effects of a 12-week supervised exercise training program on disease parameters and health-related quality of life in patients with juvenile dermatomyositis*

Variable (range)	Baseline	Postintervention	Effect size	P (pre- to posttest)
CMAS (0–52)	48.0	49.2	0.28	0.009
MMT (0–80)	77.6	79.3	0.42	0.081
Patient's PedsQL (0–92)	83.7	90.7	–0.60	0.001
Parent's PedsQL (0–92)	84.5	91.9	–0.65	0.049
DAS (0–28)	6.3	4.6	–0.24	0.026

* CMAS = Childhood Muscle Assessment Scale; MMT = Manual Muscle Test; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; DAS = Disease Activity Score.

RESULTS

Health-related quality of life and juvenile DM scores.

Both the child self-report and the parent proxy-report PedsQL scores were significantly improved after the intervention (–40.3%; ES –0.60, $P = 0.001$ and –48.25%; ES –0.66, $P = 0.049$, respectively). The DAS was significantly reduced at the posttest assessment (–26.9%; ES –0.24, $P = 0.026$). Additionally, the CMAS score was slightly but significantly improved by the exercise program (2.5%; ES 0.28, $P = 0.009$), whereas the MMT presented a trend toward statistical significance (2.2%; ES 0.42, $P = 0.080$) (Table 2). The DAS at baseline did not significantly correlate with changes in any other variables (data not shown).

Muscle strength and physical function. Maximal muscle strength, as measured by the 1-RM test, was increased by 22.2% (ES 0.29, $P = 0.048$) and 17.4% (ES 0.34, $P = 0.049$) in the leg press and bench press exercises, respectively. Handgrip strength was also improved by 15.3% (ES 0.29, $P = 0.028$) after the intervention.

The physical exercise program was effective in increasing physical function in the juvenile DM patients. Significant improvements were observed in both the timed-up-and-go test (–10.3%; ES –0.71, $P = 0.035$) and the timed-stands test (+10.4%; ES 1.20, $P = 0.026$) (Figure 1).

Aerobic conditioning. Aerobic conditioning, as assessed by the maximal-graded exercise test, was significantly improved after the exercise training. The VO_{2peak} and time-to-exhaustion were increased by 13.3% (ES 0.49, $P = 0.001$) and 18.2% (ES 0.94, $P = 0.003$), respectively. Resting heart rate values were decreased by 14.7% (ES –0.91, $P = 0.008$), indicating important cardiovascular adaptations to the exercise program (Figure 2).

Body composition and BMD. BMAD at both the lumbar spine and the whole body was significantly increased after the exercise training (2.85%; ES 0.24, $P = 0.008$ and 1.44%; ES 0.11, $P = 0.044$, respectively). Total bone mineral content was positively changed when considering the head in the analysis (4.2%; ES 0.10, $P = 0.03$), while a trend toward significance was observed when the head was withdrawn from the analysis (4.5%; ES 0.09, $P = 0.051$) (Table 3). No significant differences were observed on total femur BMAD (4.1%; ES 0.37, $P = 0.115$), relative

skeletal muscle index (–0.37%; ES –0.02, $P = 0.39$), relative fat mass index (1.0%; ES 0.01, $P = 0.43$), percentage of fat mass (–0.69%; ES –0.02, $P = 0.42$) (Table 3), and Z scores of BMD at the lumbar spine (–3.3%; ES 0.02, $P = 0.30$), total femur (2.9%; ES 0.01, $P = 0.44$), and whole-body (11%; ES 0.17, $P = 0.09$) analysis.

Safety analysis and drug regimen. There was no clinical evidence of excessive fatigue, pain, osteoarticular injury, muscle soreness, or any other self-reported adverse event. Laboratory parameters were unchanged after the intervention (Table 4). Prednisone doses were reduced after the treatment by approximately 21%, but statistical significance was not reached (mean \pm SD baseline dose 9.5 ± 12 mg/dl, posttreatment dose 7.5 ± 8.8 mg/dl; ES –0.2, $P = 0.12$). The remaining drug regimen (i.e., number, type, and dose of medications) was unchanged throughout the study, except for one patient who started treatment with cyclosporine (patient II, Table 1).

DISCUSSION

To our knowledge, this was the first study to examine the effects of an exercise training program in a cohort of juvenile DM patients. It was demonstrated that exercise training may counteract a broad range of symptoms in juvenile DM, including muscle weakness, aerobic deconditioning, muscle atrophy, and bone loss. Importantly, a significant improvement in the health-related quality of life was also observed with no exacerbation of the disease activity. Taken together, these data provide for the first time direct evidence suggesting that exercise may be both safe and effective for chronic and mildly affected juvenile DM patients.

Of note, exercise has been classically recommended as the first choice treatment for several diseases, such as type 2 diabetes mellitus and systemic hypertension (28). More recently, there has been increasing recognition of the therapeutic value of exercise in rheumatic diseases, particularly in the adult population. For instance, physical exercise has been prescribed as a treatment of osteoporosis (29), osteoarthritis (30), scleroderma (31), fibromyalgia (32), and rheumatic arthritis (33). Moreover, we (4) and others have stressed the promising role of exercise training in the management of IIM (34). However, the evidence for recommending exercise training for treatment of juvenile DM is still limited to a few cross-sectional studies showing

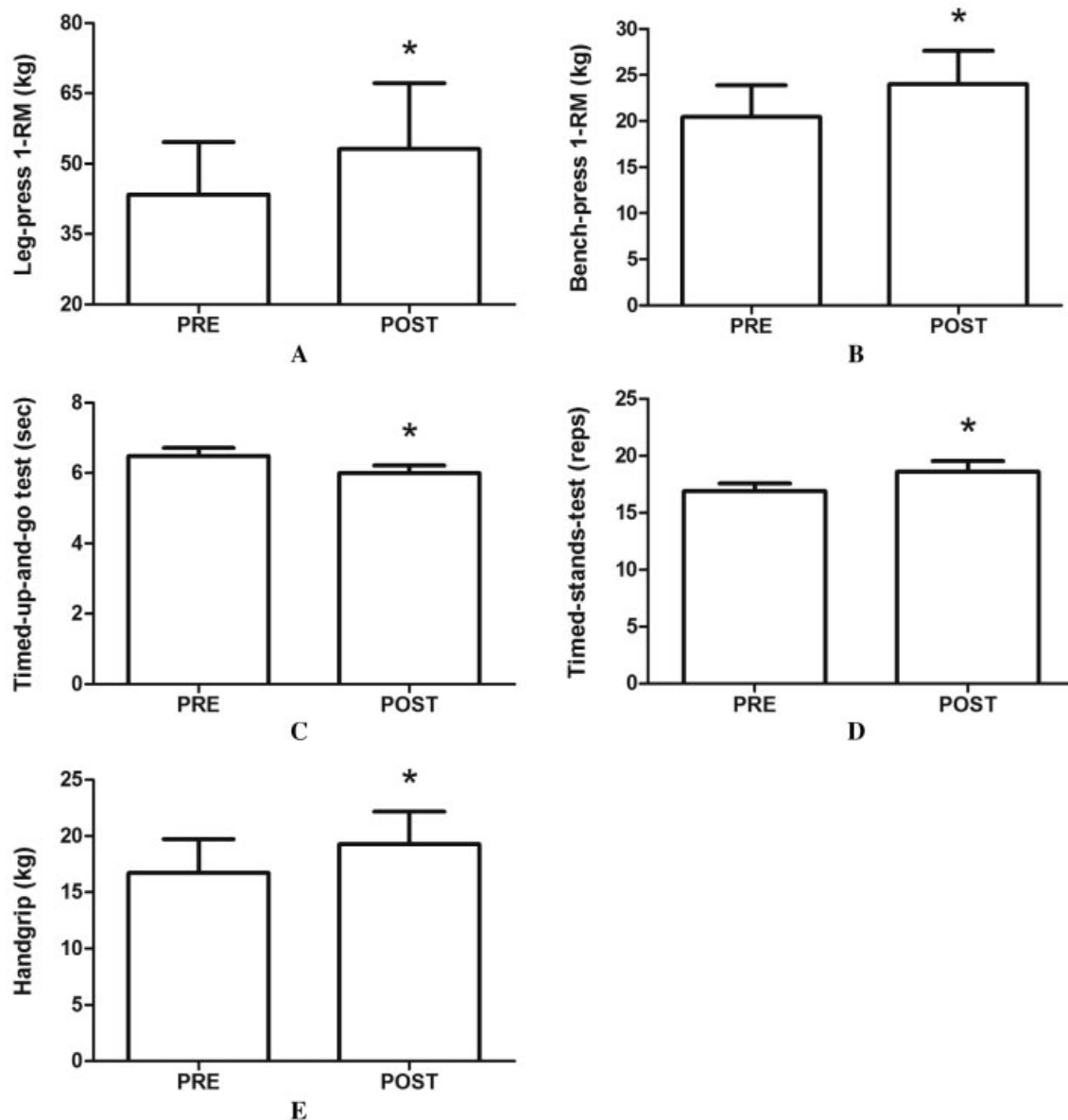


Figure 1. Muscle strength and physical function data at baseline (PRE) and after 12 weeks of intervention (POST). RM = repetition maximum; * = $P < 0.05$ when compared with baseline assessments.

impaired physical capacity in this disease (11–13). Indeed, longitudinal studies are needed to confirm the relevance of exercise to juvenile DM patients.

In this regard, it has been shown that juvenile DM patients present lower exercise tolerance and VO_{2peak} when compared with their healthy peers (11,13). In fact, Takken et al (12) demonstrated that the VO_{2peak} (data expressed either as absolute value or relative to body weight) is the most impaired exercise parameter in juvenile DM when the disease is active. Interestingly, we found in this study a large improvement in the time-to-exhaustion during a graded test, which is an exercise parameter related to the fatigue tolerance and exercise capacity. Furthermore, we also observed increased VO_{2peak} and a resting bradycardia, both being classic parameters of cardiovascular adaptation to the aerobic training. Altogether, these results suggest an important therapeutic effect of the exercise training in

attenuating the aerobic deconditioning seen in juvenile DM.

The exercise training program was also able to significantly improve the lower and upper extremity maximal muscle strength (i.e., 1-RM and handgrip tests) and muscle function (i.e., timed-stands and timed-up-and-go tests). Interestingly, the improvements in the objective measures of muscle strength and function were paralleled by the improvements in the juvenile DM scores. In healthy pre-maturational children, resistance exercise acts mainly by improving neural (e.g., inter- and intramuscular coordination) rather than morphologic parameters (e.g., muscle cross-sectional area and fiber types) (35). Certainly the positive effects of the exercise training in the neuromuscular system may be of clinical relevance in the treatment of juvenile DM, since both muscle weakness and atrophy are major concerns to juvenile DM patients.

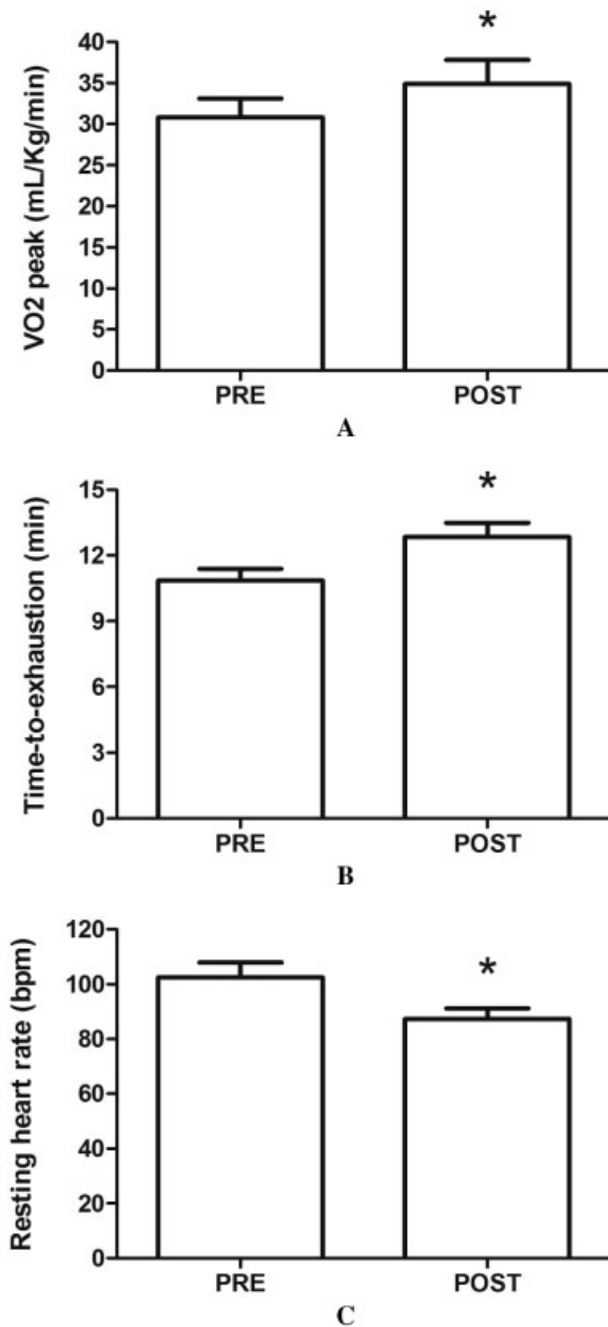


Figure 2. Aerobic conditioning parameters at baseline (PRE) and after 12 weeks of intervention (POST). VO₂ peak = peak oxygen consumption; * = $P < 0.05$ when compared with baseline assessments; bpm = beats per minute.

Another interesting finding of this study was the improvement in the BMAD following the exercise training. BMAD is a measurement of volumetric density, aiming to minimize the effect of growth on longitudinal analysis in children (23,24). One could be surprised with such an impressive effect of exercise in a short-term followup period. Nevertheless, it is well established that children present a high bone turnover rate and that regular exercise training elicits more pronounced changes in bone mass during pre-maturational stages than later in life, which

partially explains the high responsiveness of the bone mass to exercise in this study (36,37). Definitely, the potential impact of an exercise training program in counteracting bone loss is another reason why exercise could be prescribed to juvenile DM patients.

There has been an empirical concern that exercise could flare the disease activity in patients with IIM. However, a growing number of studies have refuted this possibility in adults with DM, polymyositis, and inclusion body myositis. In children with active or nonactive juvenile DM, Maillard et al (38) demonstrated that a single bout of exercise does not change the degree of inflammation within the muscle, providing preliminary evidence that an exercise program may be safe for juvenile DM patients. Recently, we reported no adverse outcomes in a child with nonactive juvenile DM who exercised for 16 weeks. The present study supports the contention that exercise is safe in juvenile DM by showing any adverse event after the exercise training program in both active and nonactive chronic juvenile DM patients. Furthermore, it is important to stress the fact that the DAS did reduce after the intervention, suggesting that a supervised regular training program may in fact decrease rather than flare disease activity.

Over the past decades, the prognosis of juvenile DM patients has substantially improved. As a result, the clinical and scientific focus has shifted from mortality to morbidity and quality of life. In this context, the effect of exercise training in improving health-related quality of life in this study is of great relevance. The restoration of the patient's physical capacity promoted by a supervised exercise program may be the first step toward a more physical active lifestyle. Obviously, pediatric rheumatologists, parents, and other health care providers must then continue to strongly encourage the progressive insertion of physical activity in the patient's life. As a consequence, one could expect less severe physical symptoms, better quality of life, and even greater physical function (14). This recommendation has long been pursued in a wide variety of diseases, where exercise has been promoted as "medicine" (39). The present study extends this notion to juvenile DM, for which exercise could be recommended as a useful therapeutic adjuvant.

It is important to emphasize that this study is not without limitations. First, this study lacked a control group, thus a possible influence of the maturation, and the natural course of the disease in the outcomes cannot be ruled out. However, the short-term nature of this trial minimizes some of these aspects. Furthermore, juvenile DM is a heterogeneous disease that could benefit from within-subject rather than between-subject comparisons. This is particularly true when taking into account the relatively small samples generally enrolled in juvenile DM studies due to the very low prevalence of this disease. In spite of this limitation, however, we observed homogenous responses to the exercise training, which enabled us to find statistical changes with a low chance of Type II statistical errors. Second, our sample was composed of patients with active and nonactive disease to maximize the external validity of this study. However, the low number of patients in these subgroups (i.e., active and nonactive) precluded us to compare the responses to exercise as a function of the disease

Table 3. Effects of a 12-week supervised exercise training program on BMAD, BMC, lean mass index, and fat mass index in patients with juvenile dermatomyositis*

	Baseline	Postintervention	Effect size	P (pre- to posttest)
BMAD (L1–L4) (gm/cm ³)	0.105 ± 0.013	0.108 ± 0.011	0.24	0.008
BMAD-TF (gm/cm ³)	0.139 ± 0.015	0.145 ± 0.015	0.37	0.110
BMAD-WB (without head) (gm/cm ³)	0.019 ± 0.002	0.020 ± 0.002	0.10	0.040
Total BMC (gm)	1,289.24 ± 505.58	1,343.67 ± 562.79	0.10	0.030
BMC (without head) (gm)	952.90 ± 440.10	996.06 ± 491.74	0.09	0.051
Lean mass/h ² (gm/m ²)	1,3913.5 ± 1,883.8	1,3861.7 ± 1,905.9	-0.02	0.380
Fat mass/h ² (gm/m ²)	7,346.1 ± 3,989.5	7,419.3 ± 4,724.6	0.02	0.430
Percentage of fat mass	31.7 ± 10.6	31.5 ± 12.7	-0.02	0.420

* Values are the mean ± SD unless indicated otherwise. BMAD = bone mineral apparent density; BMC = bone mineral content; TF = total femur; WB = whole body.

activity. Nonetheless, we did not find any significant correlation between the disease activity at baseline (as measured by the DAS) and the changes in the physical capacity, quality of life, and juvenile DM scores, suggesting that the disease activity does not predict the responses to an exercise training program. However, as this study involved only chronically (disease duration >1 year) and mildly affected (near normal physical function and quality of life) juvenile DM patients, no extrapolation of the present findings can be done to patients with exacerbated muscle weakness and who are early in their disease course. Further randomized controlled trials with larger and diversified (e.g., active, remissive, refractory) samples must be done to gather knowledge on the promising effects of exercise in juvenile DM.

Finally, this study was not directly aimed to examine the intrinsic mechanisms by which exercise can improve physical capacity in juvenile DM. Supposedly, exercise could attenuate a variety of physical symptoms in juvenile DM by reducing local and systemic inflammation, enhancing muscle oxidative capacity, reducing bone resorption and/or increasing bone formation, and promoting protein anabolism. These mechanisms must be tested in the future to improve the exercise prescription to juvenile DM patients.

In conclusion, a 12-week supervised exercise training program is safe and can improve the muscle strength and function, aerobic conditioning, bone mass, muscle mass, disease activity, and health-related quality of life in a cohort of chronic and mildly affected patients with active

Table 4. Effects of a 12-week supervised exercise training program on laboratory serum parameters in patients with juvenile dermatomyositis*

	Baseline	Postintervention	Effect size	P
Hemoglobin, gm/dl	12.87	13.23	0.25	0.15
Hematocrit, %	37.51	37.95	0.13	0.31
Leukocytes, cells/mm ³	7,130	7,110	-0.01	0.48
Neutrophils, %	56.95	59.1	0.15	0.29
Lymphocytes, %	33.3	31.6	-0.13	0.32
Platelets, cells/mm ³	333,400	324,200	-0.08	0.32
CRP level, mg/liter	1.46	1.87	0.20	0.30
ESR, mm/hour	16.2	21.2	0.39	0.06
Ferritin, µg/liter	83.1	107.8	0.48	0.14
Insulinemia, units/liter	15.1	11.4	-0.29	0.06
Glycemia, mg/dl	79.2	82.1	0.55	0.08
Urea, mg/dl	24.6	26.5	0.16	0.17
Creatinine, mg/dl	0.58	0.61	0.16	0.11
Total cholesterol, mg/dl	152.5	158.6	0.17	0.24
HDL cholesterol, mg/dl	46.7	50.6	0.44	0.06
LDL cholesterol, mg/dl	92.4	97.7	0.19	0.22
VLDL cholesterol, mg/dl	17.9	17.5	-0.03	0.45
Triglycerides, mg/dl	89.4	88.0	-0.02	0.47
Aldolase, units/liter	6.33	5.77	-0.30	0.10
CK, units/liter	132.4	137.6	0.03	0.40
LDH, units/liter	178.5	184.4	0.16	0.29
AST, units/liter	23	23.2	0.01	0.46
ALT, units/liter	39.4	36.3	-0.22	0.23

* CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; VLDL = very LDL; CK = creatine kinase; LDH = lactate dehydrogenase; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase.

and nonactive juvenile DM. These results add to the growing body of literature pointing to the therapeutic role of exercise in IIM and extend this notion to juvenile DM.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all the patients (and their parents) who took part in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be submitted for publication. Dr. Gualano had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study conception and design. Omori, Silva, Roschel, Gualano.

Acquisition of data. Omori, Sallum, Pereira, de Sá Pinto.

Analysis and interpretation of data. Omori, Silva, Sallum, Pereira, de Sá Pinto, Roschel, Gualano.

REFERENCES

- Pignone A, Fiori G, Del Rosso A, Generini S, Maticci-Cerinic M. The pathogenesis of inflammatory muscle diseases: on the cutting edge among the environment, the genetic background, the immune response and the dysregulation of apoptosis. *Autoimmun Rev* 2002;1:226–32.
- Rider LG. The heterogeneity of juvenile myositis. *Autoimmun Rev* 2007;6:241–7.
- Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008;371:2201–12.
- De Salles Painelli V, Gualano B, Artioli GG, de Sa Pinto AL, Bonfa E, Lancha AH, et al. The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev* 2009;8:355–9.
- Harris-Love MO. Physical activity and disablement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:679–90.
- Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjornsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;57:768–77.
- Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, Borg K. Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction. *J Rehabil Med* 2003;35:31–5.
- Gualano B, Neves M Jr, Lima FR, de Sa Pinto AL, Laurentino G, Borges C, et al. Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: a case study. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:250–4.
- Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H, Grundtman C, Gernapudi R, Esbjornsson M, et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med* 2010;16:455–64.
- Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM, Fleisher TA, Feuerstein IM, Hurley BF, et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1997;20:1242–8.
- Takken T, Spermon N, Helder PJ, Prakken AB, van der Net J. Aerobic exercise capacity in patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2003;30:1075–80.
- Takken T, van der Net J, Engelbert RH, Pater S, Helder PJ. Responsiveness of exercise parameters in children with inflammatory myositis. *Arthritis Rheum* 2008;59:59–64.
- Takken T, van der Net J, Helder PJ. Anaerobic exercise capacity in patients with juvenile-onset idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005;53:173–7.
- Gualano B, Sa Pinto AL, Perondi B, Leite Prado DM, Omori C, Almeida RT, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2010;9:569–73.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403–7.
- Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, Lechman TS, Pachman LM. Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence. *Arthritis Rheum* 2003;49:7–15.
- Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, Rider LG, Pilkington C, Oliveira S, et al, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The Paediatric Rheumatology International Trials Organisation provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1533–41.
- Legg AT, Merrill JB. Physical therapy in infantile paralysis. In: Mock HE, Pemberton R, Coulter JS, editors. Principles and practices of physical therapy. Hagerstown (MD): WF Prior; 1932.
- Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, et al, and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 Suppl 23:S25–9.
- Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH, et al, and the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. *Arthritis Rheum* 1999;42:2213–9.
- Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Quality of life of children and adolescents from Sao Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:308–15.
- Taylor A, Konrad PT, Norman ME, Harcke HT. Total body bone mineral density in young children: influence of head bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1997;12:652–5.
- Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992;7:137–45.
- Crabtree N, Leonard M, Zemel B. Dual-energy x-ray absorptiometry. In: Sawyer A, Bachrach L, Fung E, editors. Bone densitometry in growing patients: guidelines for clinical practice. Totowa (NJ): Humana Press; 2007. p. 41–57.
- Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs RW Jr, Lentle BC. Precision assessment and radiation safety for dual-energy x-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2005;8:371–8.
- Goulding A, Taylor RW, Grant AM, Jones S, Taylor BJ, Williams SM. Relationships of appendicular LMI and total body LMI to bone mass and physical activity levels in a birth cohort of New Zealand five-year olds. *Bone* 2009;45:455–9.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale (CA): Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 2006; Suppl 1:3–63.
- Babatunde OO, Forsyth JJ, Gidlow CJ. A meta-analysis of brief high-impact exercises for enhancing bone health in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:109–19.
- Altman RD. Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care* 2010;16 Suppl:S41–7.
- Pinto AL, Oliveira NC, Gualano B, Christmann RB, Painelli

- VS, Artioli GG, et al. Efficacy and safety of concurrent training in systemic sclerosis. *J Strength Cond Res* 2011;25:1423–8.
32. Sanudo B, Galiano D, Carrasco L, de Hoyo M, McVeigh JG. Effects of a prolonged exercise program on key health outcomes in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2011;43:521–6.
33. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM, Jones DL. Effects of community-deliverable exercise on pain and physical function in adults with arthritis and other rheumatic diseases: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:79–93.
34. Alexanderson H, Lundberg IE. The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:164–71.
35. Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res* 2009;23:S60–79.
36. Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, Calbet JA. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med* 2009;39:439–68.
37. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the University of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1672–9.
38. Maillard SM, Jones R, Owens CM, Pilkington C, Woo PM, Wedderburn LR, et al. Quantitative assessments of the effects of a single exercise session on muscles in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;53:558–64.
39. Booth FW, Zwetsloot KA. Basic concepts about genes, inactivity and aging. *Scand J Med Sci Sports* 2011;20:1–4.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Responsiveness to exercise training in juvenile dermatomyositis: a twin case study

Clarissa Omori¹, Danilo ML Prado¹, Bruno Gualano^{2,3}, Adriana ME Sallum¹, Ana L Sá-Pinto³, Hamilton Roschel^{2,3}, Maria B Perondi¹, Clovis AA Silva^{1,3*}

Abstract

Background: Patients with juvenile dermatomyositis (JDM) often present strong exercise intolerance and muscle weakness. However, the role of exercise training in this disease has not been investigated.

Purpose: this longitudinal case study reports on the effects of exercise training on a 7-year-old patient with JDM and on her unaffected monozygotic twin sister, who served as a control.

Methods: Both the patient who was diagnosed with JDM as well as her healthy twin underwent a 16-week exercise training program comprising aerobic and strengthening exercises. We assessed one repetition-maximum (1-RM) leg-press and bench-press strength, balance, mobility and muscle function, blood markers of inflammation and muscle enzymes, aerobic conditioning, and disease activity scores. As a result, the healthy child had an overall greater absolute strength, muscle function and aerobic conditioning compared to her JDM twin pair at baseline and after the trial. However, the twins presented comparable relative improvements in 1-RM bench press, 1-RM leg press, VO_{2peak} , and time-to-exhaustion. The healthy child had greater relative increments in low-back strength and handgrip, whereas the child with JDM presented a higher relative increase in ventilatory anaerobic threshold parameters and functional tests. Quality of life, inflammation, muscle damage and disease activity scores remained unchanged.

Results and Conclusion: this was the first report to describe the training response of a patient with non-active JDM following an exercise training regimen. The child with JDM exhibited improved strength, muscle function and aerobic conditioning without presenting an exacerbation of the disease.

Background

Juvenile dermatomyositis (JDM) is a rare, idiopathic and non-suppurative inflammatory disease that causes proximal muscle weakness and a variety of cutaneous features [1]. Current treatment includes corticosteroids frequently in combination with other immunosuppressive agents such as methotrexate and cyclosporine, or intravenous immunoglobulin. Our group [1-4] and others [5,6] have consistently showed that, despite the improvements in JDM prognosis over the last three decades, a number of patients may develop irreversible cumulative damage due to the disease activity or its treatment.

Patients with JDM often present strong exercise intolerance [6,7]. Furthermore, muscle waste usually occurs during periods of disease activity, leading to muscle weakness [8]. In adults with dermatomyositis and polymyositis [9-12] and inclusion body myositis [13,14], physical training studies have shown improvements in exercise capacity. Therefore, it would be clinically relevant to investigate the effects of exercise training in JDM patients.

This longitudinal case study aimed to investigate the effects of exercise training in a 7-year-old patient with JDM, with her unaffected monozygotic twin sister serving as a control. This approach provided a unique opportunity to evaluate the responsiveness and tolerability to exercise in JDM.

* Correspondence: clovis.silva@icr.usp.br

¹Pediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, School of Medicine, University of Sao Paulo (Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César), Sao Paulo (Postal code: 01246-903), Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

Methods and Results

A 2-year-old girl presenting muscle weakness, myalgia, difficulty in walking, and re-current episodes of falls, fever and progressive weight loss was first examined at the Pediatric Hospital in 2005. The initial physical evaluation revealed some hematomas, malar and nasal erythema, Gottron's papules on proximal and distal interphalangeans, muscle pain on palpation, proximal muscle weakness (IV - *Medical Research Council*) and the positive Gower's sign. Lactic dehydrogenase [LDH] (563 IU/L, normal range 211-423 IU/L) and aldolase (12.9 IU/L, normal range 1-7.5 IU/L) were increased. Additional biochemical investigations revealed neither systemic inflammation nor increased serum skeletal muscle enzymes (erythrocyte sedimentation rate [ESR]: 16 mm/h, normal range 0-20 mm/h; C-reactive protein [CRP]: 2.1 mg/L, normal range 0-5 mg/L; aspartate aminotransferase [AST]: 23 U/L, normal range 10-34 U/L; alanine aminotransferase [ALT]: 13 IU/L, normal range 10-44 IU/L; creatine kinase [CK]: 60 IU/L, normal range 24-204 IU/L; Antinuclear antibody titres (ANA) and anti-Jo1 were negatives. Esophagogastroduodenoscopy showed a mild gastroesophageal reflux disease and radiographies indicated calcinosis in the right calf, elbows and arms. Echocardiogram, abdominal ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) scan revealed no abnormalities. The JDM diagnosis was made according to Bohan and Peter's criteria [15], i.e., the presence of inflammatory infiltrate and perifascicular atrophy at muscle histopathology and typical electromyography abnormalities. Prednisone was promptly initiated in 2005 (1.5 mg/kg/day) and was progressively tapered and then discontinued in 2006. Afterwards, the patient remained in remission without any medication.

According to the parent's report, the children had never been engaged in extra-curricular sports or physical activity programs, even though both of them had been equally encouraged to participate in physical education activities at school. In 2009, the JDM patient (age 7; wt: 23 kg; ht: 1.16 m; VO_{2peak} : 41.3 mL/Kg/min) was engaged in a twice-a-week, 16-week combined resistance and aerobic training program. Her unaffected monozygotic twin sister (wt: 23 kg; ht 1.20 m; VO_{2peak} 42.2 mL/Kg/min) was submitted to the same program, serving as a healthy control. Training sessions consisted of a 5-min treadmill warm-up followed by a 25-min resistance training (bench-press, leg-press, lat-pulldown, leg-extension, and seated-row exercises), a 30-min treadmill aerobic training, and 5-min stretching exercises. Resistance training comprised four sets of 8-12 repetitions-maximum (RM; defined as the maximal load for which a certain number of repetitions can be performed). During the first week, a reduced exercise volume regimen (two sets of 15-20 RM) was adopted. Aerobic training

intensity was monitored by a heart-rate (HR) monitor (70% of the HR correspondent to VO_{2peak}). All sessions were performed in an intrahospital gymnasium and monitored by two fitness professionals. This study was approved by the local Ethical Committee and informed written consent was given by the subjects' parents.

Prior to and after the 16-week program, we assessed dynamic strength (1-RM for leg press and bench press [16]) and isometric strength (handgrip for the dominant arm and lower back extension). Muscle function was evaluated through timed up-and-go and timed-stands tests [17]. To avoid learning effects, the twins underwent six familiarization sessions, at least 72 h apart, for all strength and functional tests. The coefficients of variation (CV) for these tests were $\leq 0.5\%$. The children were also submitted to cardiopulmonary tests to determine the VO_{2peak} , ventilatory anaerobic threshold (VAT), exercise time at VAT (tVAT) and time-to-exhaustion, according to a previous description [18]. The physical function was evaluated by the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) [19]. JDM scores included Manual Muscle Test (MMT) [20], Childhood Muscle Assessment Scale (CMAS) [21], Visual Analogue Scale (VAS) and Physician Global Assessment of Disease Activity (PGA) and Parents/Patient Global Assessment of Disease Activity (PaGA) [22]. Laboratory parameters of inflammation and serum skeletal muscle enzymes were also assessed at baseline and 48 h after the last training session.

Except for 1-RM bench press and VO_{2peak} , the healthy child tended to present greater absolute strength, function and aerobic conditioning than her twin pair at baseline and after the trial. However, relative improvements (i.e., the percent difference between pre- and post-training) in 1-RM bench press, 1-RM leg press, VO_{2peak} , and time-to-exhaustion were similar between the twins. The healthy child presented greater relative increments in lower-back and handgrip strength, whereas the JDM patient presented a higher increase in VAT, tVAT, timed-stands test, and timed-up-and-go test (Table 1).

There was no evidence of exercise-induced exacerbation of inflammation or disease flare. Quality of life scores were also virtually unaltered (Table 2). No clinical evidence of excessive exhaustion, pain, osteoarticular injury, muscle soreness, or any other adverse event was noticed.

Discussion

JDM is a significant illness that leads to exercise intolerance, disability, and physical inactivity. Since the introduction of new therapies, the attention of outcome measures has shifted from mortality towards morbidity, functional ability, and exercise capacity [1-5,7]. However,

Table 1 Effects of a 16-week exercise program on physical capacity in a 7-year-old patient with juvenile dermatomyositis (JDM) patient and in her unaffected monozygotic twin sister

Variable	Healthy twin			JDM twin		
	Pre	Post	Δ (%)	Pre	Post	Δ (%)
1RM bench press (Kg)	13.0	17.0	30.8	13.0	17.0	30.8
1RM leg press (Kg)	25.0	30.0	20.0	13.0	15.0	15.4
Handgrip (Kg)	7.0	9.0	28.6	4.0	5.5	37.5
Low-back strength (Kg)	40.0	47.0	17.5	35.0	40	12.5
Timed-stands test (rep)	18.0	19.0	5.5	15.0	18.0	12.0
Timed-up-and-go test (s)	6.6	6.1	-7.6	8.8	6.2	-29.5
VO _{2peak} (mL/Kg/min)	42.2	44.7	6.0	41.3	43.6	5.6
Exercise time at VAT (min)	6.0	10.3	71.7	3.0	8.0	166.7
VAT (% VO _{2peak})	80.1	80.5	0.5	57.5	67.8	17.9
VAT (mph)	3.5	3.5	0.0	2.5	3.5	40.0
Time-to-exhaustion (min)	13.3	15.3	15.0	12.3	14.3	16.3

Abbreviations: RM = maximum repetition; VO_{2peak} = peak oxygen consumption; VAT = ventilatory anaerobic threshold; Δ = Delta.

no study has investigated the therapeutic role of exercise in JDM. In this context, we reported for the first time the benefits of an exercise training program on physical capacity in a child with JDM. The results obtained were compared with those from her monozygotic unaffected sister, allowing us to assume that the JDM patient is effectively responsive to exercise training.

Table 2 Effects of a 16-week exercise program on clinical and laboratorial parameters related to inflammation, muscle damage, pain, disease activity, and quality of life in a 7-year-old patient with juvenile dermatomyositis (JDM) and in her unaffected monozygotic twin sister

Variable	Healthy twin		JDM twin	
	Pre	Post	Pre	Post
CMAS	49	49	46	46
MMT	80	80	80	80
CHAQ	0	0	0	0
VAS (Physician's scale)	0	0	0	0
VAS (Parents' scale)	0	0	0	0
PGA	0	0	0	0
PaGA	0	0	0	0
CK (IU/L)	152	201	155	218
LDH (IU/L)	213	166	171	183
Aldolase (IU/L)	6	6	7	7
ESR (mm/hr)	12	15	20	20
C-reactive protein (mg/L)	0.32	0.79	1.73	0.70

Abbreviations: CMAS = Childhood Muscle Assessment Scale; MMT = Manual Muscle Test; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; VAS = Visual Analogic Score; PGA = Physician Global Assessment of Disease Activity; PaGA = Parents/Patient Global Assessment of Disease Activity; CK = Creatine kinase; LDH = Lactate Dehydrogenase; ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate. Normal range for CK, LDH, aldolase, ESR and C-reactive protein are 24-192 IU/L, 141-237 IU/L, 1-7.4 IU/L, 0-20 mm/1st hr, 0-5 mg/L, respectively. Score range for CMAS, MMT, CHAQ, PGA and PaGA are 0-52, 0-80, 0-3, 0-10, 0-10, respectively.

Notwithstanding the long-term period without disease flare, the JDM child presented overall slightly impaired physical capacity as compared with her healthy peer, corroborating previous observations from Takken et al. [7] who found reduced physical capacity in children with inactive disease *versus* normative healthy values. These findings led the authors to speculate that some exercise parameters lack the responsiveness to improving after an active period of the disease. According to Takken et al. [7], there are several pathophysiologic explanations for the significant impairment in exercise capacity in JDM patients: the increased concentration of intramuscular cytokines, the systemic inflammation process, the inflammation of muscular capillaries, the lack of physical activity, the impaired muscle oxidative capacity, and the effect of glucocorticoid treatment on body mass gain and protein breakdown [7,23]. Interestingly, it has been consistently showed that exercise training counteracts several of these deleterious effects across a variety of diseases, reducing systemic inflammation and vascular reactivity, attenuating glucocorticoid-induced adverse effects, increasing muscle mass and neuromuscular function, reducing fat accumulation, and improving oxidative capacity and neovascularization [24,25]. Because of its vast spectrum of action, exercise has been considered a promising therapeutic tool in JDM [26]. Supporting this concept, the current exercise intervention yielded remarkable improvements in aerobic capacity (e.g., increment of 166.7% in the exercise time at VAT), which is knowingly impaired in JDM patients [7,23].

Historically, exercises and muscle strengthening have often been avoided in JDM. It was believed that exercise may cause muscle fiber damage and inflammation in JDM [24]. However, recent evidence suggests that a single exercise bout for children with non-active JDM does not increase muscle inflammation [27]. Our clinical and laboratory findings further support this concept, suggesting that a controlled exercise program may be tolerable in JDM patients. However, our patient was in remission for approximately three years, thus caution should be exercised in extrapolating these results to patients with active disease.

Conclusions

This was the first report to describe the training response of a patient with non-active JDM following an exercise training regimen. The child exhibited improved strength, muscle function and aerobic conditioning without experiencing exacerbation of the disease. The clinical observations from this account suggest that this promising intervention merits additional controlled studies.

Consent

Written informed consent was obtained from the patients' relatives for publication of this case report and any accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal.

Declaration of competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ, and Federico Foundation.

Author details

¹Pediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, School of Medicine, University of Sao Paulo (Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César), Sao Paulo (Postal code: 01246-903), Brazil. ²School of Physical Education and Sports, University of Sao Paulo (Av Mello de Moraes, 65 - Butantã), Sao Paulo (Postal code: 05508-030), Brazil. ³Division of Rheumatology, School of Medicine, University of Sao Paulo (Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César), Sao Paulo (Postal code: 01246-903), Brazil.

Authors' contributions

CO, BG and CAAS were responsible for the concept and design; CO, DMLP and BG were significant manuscript writers; AMES, ALSP, HR, BP were responsible for the data acquisition, analysis and interpretation; CAAS was a significant manuscript reviewer. All authors read and approved the final manuscript.

Received: 16 June 2010 Accepted: 25 November 2010

Published: 25 November 2010

References

1. Sallum AM, Kiss MH, Sachetti S, Resende MB, Moutinho KC, Carvalho Mde S, Silva CA, Marie SK: **Juvenile dermatomyositis: clinical, laboratorial, histological, therapeutical and evolutive parameters of 35 patients.** *Arq Neuropsiquiatr* 2002, **60**(4):889-899.
2. Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U, Aikawa NE, Liphaut BL, Marie SK, Silva CA: **Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis.** *J Pediatr (Rio J)* 2008, **84**(1):68-74.
3. Santiago RA, Silva CA, Caparbo VF, Sallum AM, Pereira RM: **Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use.** *Scand J Rheumatol* 2008, **37**(1):40-47.
4. Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, Marini R, Sacchetti SB, Okuda EM, Carvalho JF, Pereira RM, Len CA, Terreri MT, et al: **A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases.** *Clin Exp Rheumatol* 2009, **27**(6):1031-1038.
5. Takken T, Spermon N, Helders PJ, Prakken AB, Van Der Net J: **Aerobic exercise capacity in patients with juvenile dermatomyositis.** *J Rheumatol* 2003, **30**(5):1075-1080.
6. Takken T, van der Net J, Helders PJ: **Anaerobic exercise capacity in patients with juvenile-onset idiopathic inflammatory myopathies.** *Arthritis Rheum* 2005, **53**(2):173-177.
7. Takken T, van der Net J, Engelbert RH, Pater S, Helders PJ: **Responsiveness of exercise parameters in children with inflammatory myositis.** *Arthritis Rheum* 2008, **59**(1):59-64.
8. Hilario MO, Yamashita H, Lutti D, Len C, Terreri MT, Lederman H: **Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: the value of magnetic resonance imaging in the detection of muscle involvement.** *Sao Paulo Med J* 2000, **118**(2):35-40.
9. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, Seeber A, Volc-Platzter B, Smolen J, Graninger W: **Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme.** *Br J Rheumatol* 1998, **37**(2):196-200.
10. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M, Seeber A, Ebenbichler G, Sturm B, Kerschank K, Smolen J, Graninger W: **Benefit of 6 months long-term**

physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol* 1998, **37**(12):1338-1342.

11. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjornsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE: **Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis.** *Arthritis Rheum* 2007, **57**(5):768-777.
12. Alexanderson H, Stenstrom CH, Jenner G, Lundberg I: **The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis.** *Scand J Rheumatol* 2000, **29**(5):295-301.
13. Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, Borg K: **Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction.** *J Rehabil Med* 2003, **35**(1):31-35.
14. Gualano B, Neves M Jr, Lima FR, Pinto AL, Laurentino G, Borges C, Baptista L, Artioli GG, Aoki MS, Moriscot A, et al: **Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: a case study.** *Med Sci Sports Exerc* 2008, **40**(2):250-254.
15. Bohan A, Peter JB: **Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts).** *N Engl J Med* 1975, **292**(8):403-407.
16. Brown LE, Weir JP: **ASEP procedures recommendation I: accurate assessment of muscular strength and power.** *Journal of Exercise Physiologyonline* 2001, **4**(3):1-21.
17. Newcomer KL, Krug HE, Mahowald ML: **Validity and reliability of the timed-stands test for patients with rheumatoid arthritis and other chronic diseases.** *J Rheumatol* 1993, **20**(1):21-27.
18. Pinto ALS, Oliveira NC, Gualano B, Souza RBC, de Salles VP, Artioli GG, Prado DM, Lima FR: **Efficacy and safety of concurrent training in systemic sclerosis.** *J Strength and Cond Res* .
19. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, Oliveira SK, Kiss MH, Bica BE, Sztajn bok F, et al: **Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ).** *Clin Exp Rheumatol* 2001, **19**(4 Suppl 23):S25-29.
20. Legg AT, Merrill JB: **Physical therapy in infantile paralysis.** *Principles and practice of physical therapy* 1932.
21. Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, Ballinger SH, Bowyer SL, Giannini EH, Hicks JE, Levinson JE, Mier R, Pachman LM, et al: **Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. The Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group.** *Arthritis Rheum* 1999, **42**(10):2213-2219.
22. Rider LG, Feldman BM, Perez MD, Rennebohm RM, Lindsley CB, Zemel LS, Wallace CA, Ballinger SH, Bowyer SL, Reed AM, et al: **Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group.** *Arthritis Rheum* 1997, **40**(11):1976-1983.
23. Takken T, van der Net J, Helders PJ: **The reliability of an aerobic and an anaerobic exercise tolerance test in patients with juvenile onset dermatomyositis.** *J Rheumatol* 2005, **32**(4):734-739.
24. de Salles Painelli V, Gualano B, Artioli GG, de Sa Pinto AL, Bonfa E, Lancha Junior AH, Lima FR: **The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies.** *Autoimmun Rev* 2009, **8**(5):355-359.
25. Pedersen BK, Saltin B: **Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease.** *Scand J Med Sci Sports* 2006, **16**(Suppl 1):3-63.
26. Klepper SE: **Exercise in pediatric rheumatic diseases.** *Curr Opin Rheumatol* 2008, **20**(5):619-624.
27. Maillard SM, Jones R, Owens CM, Pilkington C, Woo PM, Wedderburn LR, Murray KJ: **Quantitative assessments of the effects of a single exercise session on muscles in juvenile dermatomyositis.** *Arthritis Rheum* 2005, **53**(4):558-564.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:
<http://www.biomedcentral.com/1471-2474/11/270/prepub>

doi:10.1186/1471-2474-11-270

Cite this article as: Omori et al.: Responsiveness to exercise training in juvenile dermatomyositis: a twin case study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010 **11**:270.



Review

Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases

Bruno Gualano ^{a,b,*}, Ana Lucia Sá Pinto ^b, Beatriz Perondi ^b, Danilo Marcelo Leite Prado ^{b,c}, Clarissa Omori ^c, Roberta Tavares Almeida ^c, Adriana Maluf Elias Sallum ^c, Clovis Artur Almeida Silva ^{b,c}

^a Universidade de São Paulo, School of Physical Education and Sports, Brazil

^b Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Division of Rheumatology, Brazil

^c Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Pediatric Rheumatology Unit, Children's Institute, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 March 2010
 Accepted 6 April 2010
 Available online 11 April 2010

Keywords:

Exercise training
 Juvenile idiopathic arthritis
 Juvenile systemic lupus erythematosus
 Juvenile dermatomyositis

ABSTRACT

There has been an increasing recognition of adverse short-, mid-, or long-term effects associated with the treatment as well as the disease itself that impair the health-related quality of life and functional capacity of children and adolescents with rheumatic diseases. Interestingly, cumulative evidence has suggested that exercise training may benefit patients with juvenile idiopathic arthritis, juvenile systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis and juvenile fibromyalgia, attenuating several clinical symptoms related to physical disability. Remarkably, recent evidence also suggests that exercise may have direct effects on the pathogenesis of autoimmune diseases by attenuating chronic low-grade systemic inflammation. It is also important to emphasize that no exercise-related adverse effects have been reported. This short review provides the evidence for physical training as a treatment of pediatric rheumatic diseases, introducing a novel concept that exercise is a treatment for these populations.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	569
2. Is there a role for exercise training in pediatric rheumatic diseases?.	570
3. Exploring the rational underlying exercise programs for pediatric rheumatic diseases	570
3.1. Juvenile idiopathic arthritis	570
3.2. Juvenile systemic lupus erythematosus	570
3.3. Juvenile dermatomyositis	570
3.4. Juvenile fibromyalgia (JF)	571
4. Evidence for prescribing exercise training in pediatric rheumatic diseases	571
4.1. Juvenile idiopathic arthritis	571
4.2. Juvenile systemic lupus erythematosus	571
4.3. Juvenile dermatomyositis	571
4.4. Juvenile fibromyalgia	571
5. Future perspectives and concluding remarks	571
Take-home messages	572
Acknowledgments	572
References	572

1. Introduction

Over the last few decades, the survival rate and the prognosis of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA), juvenile systemic lupus

erythematosus (JSLE) and juvenile dermatomyositis (JDM) have substantially improved. However, there has been an increasing recognition of adverse short-, mid-, or long-term effects associated with the treatment as well as the disease itself that impair the health-related quality of life (HRQoL) and functional capacity of patients [1–9]. In this regard, it has been speculated exercise training may improve exercise capacity, performance of daily activities, and overall HRQoL [10]. Furthermore, recent evidence also suggests that exercise may have direct effects on the pathogenesis of autoimmune diseases by

* Corresponding author. Av Mello de Moraes, 65-Butantã, 05508-030, Sao Paulo, SP, Brazil. Tel.: +55 11 30913096.
 E-mail address: gualano@usp.br (B. Gualano).

attenuating chronic low-grade systemic inflammation [11]. This review provides the evidence for physical training as an additional and safe treatment for patients with pediatric rheumatic diseases. Special focus was placed on the underlying mechanisms by which exercise can benefit these patients as well as on the research perspectives in this promising field.

2. Is there a role for exercise training in pediatric rheumatic diseases?

The lack of regular exercise or physical inactivity is an “actual” cause of chronic diseases [12]. More importantly, it is currently established that regular exercise offers protection against all-cause mortality, and there is an accumulative body of evidence from randomized intervention studies demonstrating that physical training is effective as a treatment in children, adolescents and adults with various chronic conditions, such as type 2 diabetes and cardiovascular diseases, which are remarkably associated with chronic systemic inflammation [11].

In clear conflict to the aforementioned evidence, the cornerstone of clinical treatment of active rheumatic diseases has been bed rest, and patients have been restrained from active physical exercise on the presumption that exercise has a detrimental effect on disease activity and joint erosiveness [13]. However, the role of physical inactivity as a treatment in rheumatic diseases has been challenged. Buljina et al. [14], for instance, demonstrated that patients with rheumatoid arthritis who underwent an exercise training program had more significant improvements regarding hand pain, joint tenderness, and activities of daily living score when compared to non-exercised patients. Thus, in the near future, one may expect a shift from the paradigm of “the bed-rest treatment” toward the compulsory recommendation of exercise training for rheumatic patients.

Lately, children and adolescents have also become more physically inactive. As a consequence, the incidence of early-onset chronic diseases has impressively increased [15]. Moreover, the lack of physical activity may also aggravate muscle weakness, atrophy, muscle dysfunction, chronic fatigue, motor-control disturbances, mood disorders, bone resorption, dyslipidemia, obesity, arterial hypertension and insulin resistance in pediatric rheumatic disease patients. On the other hand, the manifestations of rheumatic diseases, such as chronic joint pain and stiffness, synovitis, and deformity, in concert with the exercise proscription, are also thought to aggravate an inactive lifestyle [16]. Therefore, a vicious cycle that ultimately leads to physical deconditioning, symptom aggravation and poor HRQoL is perpetuated. In this context, exercise training emerges as the most evident therapeutic tool for “stalling” such a deleterious cycle (Fig. 1).

3. Exploring the rational underlying exercise programs for pediatric rheumatic diseases

3.1. Juvenile idiopathic arthritis

Van Brussel et al. [17] demonstrated that both aerobic and anaerobic capacities are significantly decreased in children with JIA compared to age- and sex-matched healthy controls. Noticeably, subgroup analyses revealed that the oligoarticular onset patients did not significantly differ from healthy subjects, whereas the polyarticular rheumatoid factor positive-onset patients had the greatest impairment in both aerobic and anaerobic exercise capacities. Moreover, Giannini and Protas [18] reported reduced isometric quadriceps strength in children with JIA when compared to their healthy peers. Apparently, the muscle weakness is a natural consequence of the muscle atrophy, which in turn is caused by the local arthritis, the chronic pharmacological treatment (e.g., glucocorticosteroids) and the disuse. The repercussion of physical deconditioning for JIA

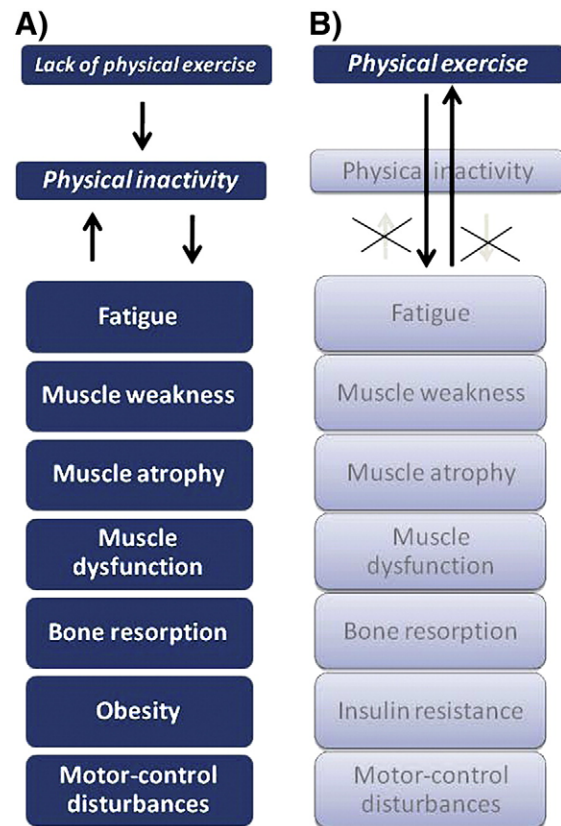


Fig. 1. A) Vicious cycle that leads to symptom aggravation and physical inactivity in pediatric rheumatic patients. Accumulative symptoms that lead to physical incapacity and disability (e.g., muscle weakness and fatigue) may prone the pediatric rheumatic patient to physical inactive lifestyle. The physical inactive lifestyle, in turn, is believed to aggravate several physical symptoms. This cycle may ultimately result in poor quality of life and prognosis. B) Exercise training may “stall” this cycle. The current literature indicates that a well-designed exercise program can at least partially restore muscle, bone and metabolic disturbances caused by both inactive lifestyle and the rheumatic disease itself. The better physical capacity, the higher is the probability to sustain a long-term physical activity lifestyle. Thus, we contend that exercise training is a treatment for pediatric rheumatic patients.

patients has also been examined. Takken et al. [19], for instance, found a positive association between anaerobic exercise capacity and functional ability in patients with JIA. This supports the notion that exercise training may be a valuable strategy for treating JIA patients.

3.2. Juvenile systemic lupus erythematosus

In addition to reduced levels of aerobic fitness, poor exercise tolerance and muscle weakness, JSLE patients also present increased fatigue when compared to healthy subjects [20]. The latter symptom did not correlate significantly with fatigue, disease activity, disease damage, or HRQoL measures. It is also important to note that JSLE patients frequently present dyslipidemia, bone resorption and insulin resistance [4]. Considering the broad spectrum of action of the exercise, it is possible to speculate that a physical training program may systemically benefit patients suffering from JSLE, possibly improving muscle mass, exercise tolerance, bone mineral density, physical capacity, lipid profile and insulin sensitivity, mood, self-esteem, and HRQoL.

3.3. Juvenile dermatomyositis

Patients with JDM often experience strong exercise intolerance [21,22]. Given that cardiac or pulmonary involvement is uncommon in JDM [5], the major contributor to the impaired exercise capacity is

the pathologic changes in muscle tissue [23]. There are several pathophysiologic explanations for the significant impairment in exercise capacity in patients with JDM: the increased concentration of intramuscular cytokines, the systemic inflammation process, the inflammation of the capillaries in the muscle, the result of hypoactivity, and the effect of glucocorticoid treatment on body mass gain and protein breakdown [22]. Moreover, abnormal high-energy phosphate metabolism (e.g., lower muscle phosphocreatine content), as measured by magnetic resonance spectroscopy, suggests that children with JDM may have an impaired muscle oxidative capacity [24]. Theoretically, exercise training might benefit JDM patients reducing systemic inflammation and vascular reactivity, attenuating glucocorticosteroid-induced deleterious effects, increasing muscle mass and neuromuscular function, reducing fat accumulation, and improving oxidative capacity and neovascularization.

3.4. Juvenile fibromyalgia (JF)

Patients with JF present diffuse chronic pain, sleep disturbance, fatigue, and multiple tender points on physical examination. Other associated symptoms include chronic anxiety or tension, chronic headaches, subjective soft tissue swelling, and pain modulated by physical activity, weather, anxiety and stress [25]. In JF patients, it is possible to speculate again that exercise training may act systemically improving muscle function, pain perception, quality of sleep and HRQoL.

4. Evidence for prescribing exercise training in pediatric rheumatic diseases

4.1. Juvenile idiopathic arthritis

There is a growing body of evidence indicating the benefits of exercise training in JIA patients, although only three randomized controlled trials have been published (Table 1). These studies were comprehensively reviewed by Klepper [10]. According to this author, exercise protocols varied in length (6–20 weeks), frequency (1–3 times a week), duration (30–60 min), intensity (60–70% of maximal heart rate), medium (water, land, or combined) and composition (aerobic training, resistance training, general conditioning, and sport-specific training) [10]. The most reported benefits were: improved joint range of motion (ROM) [26], increased muscle strength [27], improved clinical symptoms [26–28] and overall HRQoL [26]. The combination of hydrotherapy and land-based exercise promoted comparable benefits to land-based exercise alone on HRQoL, disease outcome, aerobic fitness, pain, muscle strength, and patient satisfaction, although more patients from the former group were able to retain these gains [27]. Furthermore, another study demonstrated

similar clinical improvements in JIA patients following either a low-to-moderate-intensity exercise program or a high-intensity exercise program [28]. Importantly, all these studies reported no adverse effects as a result of exercise training.

4.2. Juvenile systemic lupus erythematosus

Despite all benefits expected from exercise training in JSLE patients, there is no study examining the efficacy of this intervention in JSLE. However, a cohort study reported a positive association between insufficient weight-bearing activities and low bone density in JSLE patients, suggesting a potential therapeutic role for exercise on bone mass [29].

4.3. Juvenile dermatomyositis

Surprisingly, a search of the literature revealed no full text articles describing the efficacy of an exercise training program in JDM. However, Maillard et al. [30] demonstrated that a single bout of exercise does not change the degree of inflammation within the muscles of children with active or inactive JDM, providing preliminary evidence that an exercise program may be safe for JDM patients.

4.4. Juvenile fibromyalgia

To our knowledge, only one study was conducted in JF patients. Stephens et al. [25] explored the feasibility and effects of a 12-week exercise intervention in children and adolescents with JF. The patients were randomly allocated to either intense aerobic exercise or Qigong (a light-intensity exercise program similar to Tai Chi). The authors observed that patients tolerate moderate-intensity exercise without exacerbation of their disease. Improvements in physical function, FM symptoms, HRQoL and pain were also demonstrated in both groups, even though the aerobic group performed better in several measures compared with the Qigong group.

Taken together, these findings have corroborated all the expectation regarding the benefits of exercise training in pediatric rheumatic diseases. Nonetheless, further randomized controlled trials with larger samples of pediatric patients with chronic autoimmune diseases are still needed.

5. Future perspectives and concluding remarks

In view of the strong rationale underlying the application of exercise training for pediatric rheumatic patients, one might expect a larger number of studies focused on this subject. However, the relevance of exercise remains highly underappreciated. Several research groups have been engaged in developing an “exercise-pill”

Table 1
Longitudinal studies that evaluated exercise training in juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients.

Authors and study design	Sample	Follow-up and interventions	Main outcomes*
Takken et al. 2003 [26] RCT	54 children with JIA (5–13 years)	4-m aquatic exercise program	↑ Active joint count, physical function and HRQoL ↔ VO_{2peak} and 6-min walk distance
Singh-Grewal et al. 2002 [28] RCT	80 children with JIA (8–16 years)	3-m high-intensity aerobic exercise vs Qigong (control)	Both groups: ↑ Physical function ↔ $VO_{2submax}$ and physical capacity
Epps et al. 2005 [27] RCT	78 children and adolescents with JIA (4–19 years)	6-m combined hydrotherapy and land-based training vs land-based training only	Both groups: ↑ strength and aerobic fitness Combined group: ↑ retention
Bacon et al. 2001 [36] Pre-post pilot study	11 children with JIA (4–13 years)	6-w aquatic exercise program	↑ External and internal hip rotation
Singh-Grewal et al. 2006 [37] Pre-post pilot study	9 children with JIA (8–11 years)	3-m circuit training program involving pool, stationary bicycle, treadmill, and Fitball	↑ Anaerobic leg power, ↔ Energy cost of locomotion and VO_{2peak} , arm muscular endurance ↓ Anaerobic arm Power ↑ Vertical jump and balance
Myer et al. 2005 [38] Case report	10-year-old girl with JIA	Neuromuscular training program	↑ Vertical jump and balance

Abbreviations and symbols: RCT = randomized controlled trial; VO_{2peak} = peak oxygen consumption; HRQoL = health-related quality of life; $VO_{2submax}$ = sub-maximal oxygen consumption w = weeks, m = months; ↑ = improvement/increase; ↔ = maintenance; ↓ = decrease. * all studies reported no adverse effects.

or “exercise mimetic” capable of mimicking all exercise responses. However, all health benefits of exercise are too complex to be replaced by a single pill. Since exercise produces adaptations in multiple-organs, exercise has natural “builtin” specificity that is unmatched by the therapeutic limitations of drugs [31]. Furthermore, it is unlikely that any drug can be more cost-effective to the health care system and safer than natural physical activity itself [31]. Thus, we contend that exercise may be better primary medicine than any current drug for several groups, including for pediatric rheumatic patients in the next future. There is a clear window of opportunity to further explore the efficacy of exercise in this population.

In addition to the benefits of exercise training in tertiary prevention of pediatric rheumatic diseases (i.e., prevention of further functional loss), exercise might be useful in secondary prevention as well, ameliorating inflammation. A number of studies suggest that regular exercise has anti-inflammatory effects [11]. Remarkably, cross-sectional studies have found a positive association between physical inactivity and low-grade systemic inflammation in healthy individuals [32,33]. Moreover, longitudinal studies have indicated that exercise training promotes a reduction in C-reactive protein concentration, suggesting that physical activity may suppress systemic low-grade inflammation [34,35]. Thus, it is tempting to speculate whether exercise training can also attenuate chronic inflammation in pediatric rheumatic patients, possibly reducing either the number or the dose of immunosuppressive drugs.

The optimal training protocol for treating patients with pediatric rheumatic diseases remains to be clarified. Considering that children and adolescents with rheumatic disease present overall deficits in physical capacity, further exercise interventions should comprise both aerobic and strengthening exercises. Although isometric exercises have been empirically recommended to avoid joint erosiveness, it is possible that dynamic exercises may be more effective in improving daily-activity functioning. This assumption, however, needs to be examined for pediatric populations with these chronic illnesses.

Finally, it is important to note that the majority of studies present quasi-experimental designs. Since some pediatric rheumatic diseases have an unstable natural course, the lack of a control group may lead to misinterpretations. Therefore, long-term randomized controlled trials are necessary to consolidate exercise as a primary treatment for pediatric rheumatic populations. Notwithstanding such literature gaps, the current evidence itself convincingly supports the notion that exercise is a treatment for pediatric rheumatic patients.

Take-home messages

- There has been an increasing recognition of adverse short-, mid-, or long-term effects associated with the treatment as well as the disease itself that impair the health-related quality of life and functional capacity of children and adolescents with rheumatic diseases.
- Physical inactivity may aggravate muscle weakness, atrophy, muscle dysfunction, chronic fatigue, motor-control disturbances, mood disorders, bone resorption, dyslipidemia, obesity and insulin resistance in patients with pediatric rheumatic diseases.
- A growing body of evidence suggests that exercise training can benefit children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis, juvenile systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis and juvenile fibromyalgia.
- The most reported benefits include improvements in joint range of motion (ROM), muscle strength and function, clinical symptoms and health-related quality of life. No adverse effects have been reported so far.
- We contend that exercise training is a treatment for patients with pediatric rheumatic diseases.

Acknowledgments

This study was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ (grant 300248/2008-3 to CAS) and by Federico Foundation to CAS.

References

- [1] Borchers AT, Selmi C, Cheema G, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2006;5:279–98.
- [2] Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled with withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383–91.
- [3] Kuczynski E, Silva CA, Cristofani LM, Kiss MH, Odone Filho V, Assumpcao Jr FB. Quality of life evaluation in children and adolescents with chronic and/or incapacitating diseases: a Brazilian study. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:550–5.
- [4] Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008;122:e1100–7.
- [5] Ravelli A, Trail L, Ferrari C, Ruperto N, Pistorio A, Pilkington C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:63–72.
- [6] Sallum AM, Kiss MH, Silva CA, Wakamatsu A, Vianna MA, Sachetti S, et al. Difference in adhesion molecule expression (ICAM-1 and VCAM-1) in juvenile and adult dermatomyositis, polymyositis and inclusion body myositis. *Autoimmun Rev* 2006;5:93–100.
- [7] Lotito AP, Silva CA, Mello SB. Interleukin-18 in chronic joint diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:253–6.
- [8] Colombo BM, Cacciapaglia F, Puntoni M, Murdaca G, Rossi E, Rodriguez G, et al. Traditional and non traditional risk factors in accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of vascular endothelial growth factor (VEGATS Study). *Autoimmun Rev* 2009;8:309–15.
- [9] Crispin JC, Tsokos GC. Novel molecular targets in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;7:256–61.
- [10] Klepper SE. Exercise in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:619–24.
- [11] Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediat Inflamm* 2008;109502.
- [12] Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291:1238–45.
- [13] de Salles Painelli V, Gualano B, Artioli GG, de Sa Pinto AL, Bonfa E, Lancha Junior AH, et al. The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev* 2009;8:355–9.
- [14] Buljina AI, Taljanovic MS, Avdic DM, Hunter TB. Physical and exercise therapy for treatment of the rheumatoid hand. *Arthritis Rheum* 2001;45:392–7.
- [15] Hardy LL, Dobbins TA, Denney-Wilson EA, Okely AD, Booth ML. Sedentariness, small-screen recreation, and fitness in youth. *Am J Prev Med* 2009;36:120–5.
- [16] Takken T, van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:885–9.
- [17] van Brussel M, Lelieveld OT, van der Net J, Engelbert RH, Helders PJ, Takken T. Aerobic and anaerobic exercise capacity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:891–7.
- [18] Giannini MJ, Protas EJ. Comparison of peak isometric knee extensor torque in children with and without juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1993;6:82–8.
- [19] Takken T, van der Net J, Helders PJ. Relationship between functional ability and physical fitness in juvenile idiopathic arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2003;32:174–8.
- [20] Houghton KM, Tucker LB, Potts JE, McKenzie DC. Fitness, fatigue, disease activity, and quality of life in pediatric lupus. *Arthritis Rheum* 2008;59:537–45.
- [21] Takken T, Elst E, Spermon N, Helders PJ, Prakken AB, van der Net J. The physiological and physical determinants of functional ability measures in children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:591–5.
- [22] Takken T, van der Net J, Helders PJ. Anaerobic exercise capacity in patients with juvenile-onset idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005;53:173–7.
- [23] Rider LG. The heterogeneity of juvenile myositis. *Autoimmun Rev* 2007;6:241–7.
- [24] Park JH, Niermann KJ, Ryder NM, Nelson AE, Das A, Lawton AR, et al. Muscle abnormalities in juvenile dermatomyositis patients: P-31 magnetic resonance spectroscopy studies. *Arthritis Rheum* 2000;43:2359–67.
- [25] Stephens S, Feldman BM, Bradley N, Schneiderman J, Wright V, Singh-Grewal D, et al. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum* 2008;59:1399–406.
- [26] Takken T, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Aquatic fitness training for children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1408–14.
- [27] Epps H, Ginnelly L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. *Health Technol Assess* 2005;9:1–59.
- [28] Singh-Grewal D, Schneiderman-Walker J, Wright V, Bar-Or O, Beyene J, Selvadurai H, et al. The effects of vigorous exercise training on physical function in children with arthritis: a randomized, controlled, single-blinded trial. *Arthritis Rheum* 2007;57:1202–10.

- [29] Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1966–73.
- [30] Maillard SM, Jones R, Owens CM, Pilkington C, Woo PM, Wedderburn LR, et al. Quantitative assessments of the effects of a single exercise session on muscles in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;53:558–64.
- [31] Booth FW, Laye MJ. Lack of adequate appreciation of physical exercise's complexities can pre-empt appropriate design and interpretation in scientific discovery. *J Physiol* 2009;587:5527–39.
- [32] Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports* 2007;17:580–7.
- [33] Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001;153:242–50.
- [34] Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1714–9.
- [35] Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005;100:93–9.
- [36] Bacon MC, Nicholson C, Binder H, White PH. Juvenile rheumatoid arthritis. Aquatic exercise and lower-extremity function. *Arthritis Care Res* 1991;4:102–5.
- [37] Singh-Grewal D, Wright V, Bar-Or O, Feldman BM. Pilot study of fitness training and exercise testing in polyarticular childhood arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:364–72.
- [38] Myer GD, Brunner HI, Melson PG, Paterno MV, Ford KR, Hewett TE. Specialized neuromuscular training to improve neuromuscular function and biomechanics in a patient with quiescent juvenile rheumatoid arthritis. *Phys Ther* 2005;85:791–802.

Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort

To evaluate the beneficial effect of antimalarial treatment on lupus survival, in a large, multiethnic, international longitudinal inception cohort. Socioeconomic and demographic characteristics, clinical manifestations, classification criteria, laboratory findings, and treatment variables were examined in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) from the Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso (GLADEL) cohort. **Shinjo SK, et al. (*Arthritis Rheum* 2010; 62: 855–62).** The diagnosis of SLE, according to the ACR criteria, was assessed within 2 years of cohort entry. Cause of death was classified as active disease, infection, cardiovascular complications, thrombosis, malignancy, or other cause. Patients were subdivided by antimalarial use, grouped according to those who had received antimalarial drugs for at least 6 consecutive months (user) and those who had received antimalarial drugs for < 6 consecutive months or who had never received antimalarial drugs (nonuser). Of the 1480 patients included in the GLADEL cohort, 1141 (77%) were considered antimalarial users, with a mean duration of drug exposure of 48.5 months (range 6–98 months). Death occurred in 89 patients (6.0%). A lower mortality rate was observed in antimalarial users compared with nonusers (4.4% vs 11.5%; $p < 0.001$). Seventy patients (6.1%) had received antimalarial drugs for 6–11 months, 146 (12.8%) for 1–2 years, and 925 (81.1%) for > 2 years. Mortality rates among users by duration of antimalarial treatment (per 1000 person-months of follow-up) were 3.85 (95% confidence interval [95% CI] 1.41–8.37), 2.7 (95% CI 1.41–4.76), and 0.54 (95% CI 0.37–0.77), respectively, while for nonusers, the mortality rate was 3.07 (95% CI 2.18–4.20) p for trend < 0.001). After adjustment for potential confounders in a Cox regression model, antimalarial use was associated with a 38% reduction in the mortality rate. Thus, antimalarial drugs are shown to have a protective effect, possibly in a time-dependent manner, on SLE survival. These results suggest that the use of antimalarial treatment should be recommended for patients with lupus.

IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis

Angiogenesis is an early and a critical event in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Neovascularization is dependent on endothelial cell activation, migration and proliferation, and inhibition of angiogenesis may provide a novel therapeutic approach in RA. In this study, **Pickens SR et al. (*J Immunol* 2010; 184: 3233–41)** document a novel role of IL-17 in mediating angiogenesis. Local expression of IL-17 in mouse ankles increases vascularity. The authors demonstrate that IL-17 is angiogenic by showing its ability to promote blood vessel growth in Matrigel plugs in vivo. Additionally, IL-17, in concentrations present in the RA joint, induces human lung microvascular endothelial cell (HMVEC) migration mediated through the PI3K/AKT1 pathway. Furthermore, suppression of the PI3K pathway markedly reduces IL-17-induced tube formation. They also show that both IL-17-induced HMVEC chemotaxis and tube formation are mediated primarily through IL-17 receptor C. Neutralization of either IL-17 in RA synovial fluids or IL-17 receptor C on HMVECs significantly reduces the induction of HMVEC migration by RA synovial fluid. Finally, RA synovial fluid immunoneutralized with anti-IL-17 and antivascular endothelial growth factor does not reduce HMVEC migration beyond the effect detected by immunodepleting each factor alone. These observations identify a novel function for IL-17 as an angiogenic mediator in RA, supporting IL-17 as a therapeutic target in RA.

Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection

The Centers for Disease Control and Prevention has suggested that obesity may be an independent risk factor for increased severity of illness from H1N1 pandemic strain. Memory T cells generated during primary influenza infection target internal proteins common among influenza viruses, making them effective against encounters with heterologous strains. Here, **Karlsson EA, et al. (*J Immunol* 2010; 184: 3127–33)** demonstrate that in male, diet-induced obese C57BL/6 mice, a secondary H1N1 influenza challenge following a primary H3N2 infection led to a 25% mortality rate (with no loss of lean controls), 25% increase in lung pathology, failure to regain weight, and 10- to 100-fold higher lung viral titers. Furthermore, mRNA expression for IFN-gamma was > 60% less in lungs of obese mice, along with one third the number of influenza-specific CD8+ T cells producing IFN-gamma postsecondary infection vs lean controls. Memory CD8+ T cells from obese mice had a >50% reduction in IFN-gamma production when stimulated with influenza-pulsed dendritic cells from lean mice. Thus, the function of influenza-specific memory T cells is significantly reduced and ineffective in lungs of obese mice. The reality of worldwide obesity epidemic combined with yearly influenza outbreaks and the current pandemic makes it imperative to understand how influenza virus infection behaves differently in an obese host. Moreover, impairment of memory responses has significant implications for vaccine efficacy in an obese population.