

Willian José Domingues Ribeiro

A influência de um programa de 6 meses de treinamento físico na aptidão física e composição corporal de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico severo submetidas a pulsoterapia com glicocorticoides

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2024

Willian José Domingues Ribeiro

A influência de um programa de 6 meses de treinamento físico na aptidão física e composição corporal de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico severo submetidas a pulsoterapia com glicocorticoides

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

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientadora: Dra. Eimear Bernadette Dolan

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Willian José Domingues

A influência de um programa de 6 meses de treinamento físico na aptidão física e composição corporal de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico severo submetidas a pulsoterapia com glicocorticoides / Willian José Domingues Ribeiro; Eimear Bernadette Dolan, orientador. -- São Paulo, 2024.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Exercício físico
3.Glicocorticoides I.Dolan, Eimear Bernadette, orient. II.Título

USP/FM/DBD-263/24

Nome: RIBEIRO, Willian José Domingues

Título: A influência de um programa de 6 meses de treinamento físico na aptidão física e composição corporal de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico severo submetidas a pulsoterapia com glicocorticoides.

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedicatória

A Deus, pelo dom da vida e por proporcionar esse momento de suma importância para minha carreira profissional, minha eterna gratidão.

À minha esposa, Regiane, com amor, admiração e gratidão por toda compreensão, presença e pelo apoio ao longo de todo período de elaboração deste trabalho.

A minha filha, Luísa, que nasceu no meio deste processo de mestrado e se tornou a força motriz e a motivação para conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, por toda base de educação, por todo apoio inabalável e pelo incansável incentivo para que desse mais esse passo importante em minha carreira.

A minhas irmãs, que sempre estiveram presentes, nos momentos bons e ruins, e não me deixaram desanimar, vocês são incríveis.

A minha profissão, Educação Física, pelo seu papel fundamental na transformação de vidas de muitas pessoas e promoção de um estilo de vida ativo e saudável.

Agradecimentos

À Prof. Dra. Eimer Bernadette Dolan, por toda atenção, apoio durante o processo e orientação. Esses anos de convivência, muito me ensinou, contribuindo para minha formação acadêmica, crescimento científico e intelectual.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, através do Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético, pela oportunidade de realização desse curso de mestrado.

Ao Grupo de Pesquisa Fisiologia e Nutrição Aplicada, por todas as reuniões, colaboração e por proporcionar um ambiente de grande aprendizado e crescimento científico e intelectual.

Ao Departamento de Clínica Médica, à Disciplina de Reumatologia e ao LACRE (Laboratório de Condicionamento em Reumatologia) por toda estrutura e por colocar à disposição a área experimental e o laboratório para o desenvolvimento dessa pesquisa.

RESUMO

Ribeiro WJD. A influência de um programa de 6 meses de treinamento físico na aptidão física e composição corporal de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico severo submetidas a pulsoterapia com glicocorticoides [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune reumatológica. Em casos graves, quando a atividade da doença está elevada, a pulsoterapia com glicocorticoides (GC) é administrada para induzir remissão. Apesar dos benefícios clínicos desse tratamento, ele também pode trazer efeitos adversos importantes. O treinamento físico em ambiente domiciliar tem o potencial de contrabalançar esses efeitos, mas a eficácia dessa abordagem nunca foi avaliada especificamente nessa população. Portanto, este estudo avaliou um programa de seis meses de treinamento físico em mulheres com LES severo indicadas para pulsoterapia com GC. **Métodos:** Após três semanas de recuperação pós-pulsoterapia, foram realizados testes físicos, incluindo ergoespirometria, 1RM no supino e cadeira extensora, força de preensão palmar, testes funcionais (Sentar e Levantar e TUG), e DXA para composição corporal. As participantes foram randomizadas para o grupo controle (CON) e grupo exercício (EX). O treinamento foi realizado em casa, visando desenvolver força e capacidade aeróbica através de um circuito multimodal. **Resultados:** Das 26 participantes que completaram os testes basais, 96% foram classificadas como sedentárias, apresentando baixa aptidão cardiorrespiratória, redução na força muscular e no desempenho em testes funcionais. A gordura corporal foi elevada ($38 \pm 8\%$), com acúmulo de gordura visceral. A análise dietética revelou alto consumo de alimentos processados e ultraprocessados e baixo consumo de alimentos minimamente processados, com ingestão inadequada de cálcio, sódio e fibras. Até o momento, 23 participantes foram randomizados (CON = 11, EX = 12), com 15 completando a intervenção (CON = 10, EX = 5). Foram 5 desistências no grupo EX e adesão ao exercício de $71 \pm 25\%$. Após a intervenção, uma inspeção visual dos dados físicos indicou tendências de melhora na força de preensão palmar, 1RM supino e cadeira extensora, e na ergoespirometria, mas nenhum efeito significativo foi observado na análise estatística. **Conclusão:** As participantes apresentaram baixo condicionamento físico, alta proporção de gordura corporal e ingestão alimentar inadequada, destacando a necessidade de intervenções personalizadas de atividade física e nutrição. A intervenção teve eficácia limitada devido às desistências e baixa aderência, mas conclusões definitivas só devem ser feitas após a conclusão do projeto inteiro.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Exercício físico. Pulsoterapia. Glicocorticoides. Aptidão física. Composição corporal. Nutrição. Reumatologia. Treino em casa.

ABSTRACT

Ribeiro WJD. The influence of a 6-month physical training program on the physical fitness and body composition of patients with severe Systemic Lupus Erythematosus prescribed glucocorticoid pulse therapy [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease. In severe cases, when disease activity is elevated, glucocorticoid (GC) pulse therapy is administered to induce remission. Despite the clinical benefits of this treatment, it can also bring significant adverse effects. Home based physical training has the potential to counterbalance these effects, but the effectiveness of this approach has never been evaluated in this population. Therefore, this study investigated a six-month physical training program in women with severe SLE indicated for GC pulse therapy. **Methods:** After three weeks of recovery post-pulse therapy, physical tests were conducted, including cardiopulmonary exercise testing, 1RM in bench press and leg extension, handgrip strength, functional tests (Sit and Stand, TUG), and DXA for body composition. Participants were divided into a control group (CON) and an exercise group (EX). The training was home-based, aiming to develop strength and aerobic capacity through a multimodal circuit. **Results:** Of the 26 participants who completed the baseline tests, 96% were classified as sedentary, showing low cardiorespiratory fitness, reduced muscle strength, and poor performance in functional tests. Body fat was high ($38 \pm 8\%$) with visceral fat accumulation. Dietary analysis revealed high consumption of processed and ultra-processed foods and low consumption of minimally processed foods, with inadequate intake of calcium, sodium, and fiber. To date, 23 participants have been randomized (CON = 11, EX = 12), with 15 completing the intervention (CON = 10, EX = 5). There were 5 dropouts in the EX group, and adherence was $71 \pm 25\%$. Post-intervention, a visual data inspection indicated trends of improvement in handgrip strength, 1RM bench press and leg extension, and cardiopulmonary exercise testing, but statistical analysis indicated that these changes were not significant. **Conclusion:** Participants showed low physical fitness, high % body fat, and inadequate dietary intake, highlighting the need for personalized physical activity and nutrition interventions. Despite this, and until the present moment, the intervention had limited efficacy, likely due to the large drop-out and low adherence. Definitive conclusions should only be made, however, after completion of the entire project.

Keywords: Systemic lupus erythematosus. Physical exercise. Pulse therapy. Glucocorticoids. Physical fitness. Body composition. Nutrition. Rheumatology. Home-based training.

Lista de Figuras

Figura 1. Regulação da produção de glicocorticoides pelo eixo HPA.....	20
Figura 2. Mecanismos moleculares que induzem a atrofia muscular por glicocorticoides...	25
Figura 3. Síndrome de Cushing e desregulação do perfil lipídico em pacientes com LES....	27
Figura 4. Delineamento experimental do estudo.....	48
Figura 5. Escala de Percepção Subjetiva de Esforço.....	55
Figura 6. Fluxograma do Estudo.....	62
Figura 7. $VO_{2\text{pico}}$ distribuição e classificação.....	64
Figura 8. Distribuição do consumo entre as categorias de processamento de alimentos da NOVA.....	68
Figura 9. Fluxograma do estudo com pacientes que finalizaram o estudo.....	70
Figura 10. Gráficos com mediana e intervalo interquartil com os dados individuais de todos que completaram a intervenção de ambos os grupos para os testes físicos.....	75

Lista de Tabelas

Tabela 1. Estudos com exercício físico em pacientes com LES e desfechos relacionados a aptidão física e saúde geral.....	31
Tabela 2. Estrutura do programa de treinamento físico com seus respectivos objetivos, volume e intensidade de treinamento de cada bloco.....	51
Tabela 3. Características das Amostra.....	63
Tabela 4. Resumo dos dados de força muscular e testes funcionais	65
Tabela 5. Resumo da Composição Corporal DXA.....	66
Tabela 6. Resumo da ingestão dietética.....	67
Tabela 7. Características das Amostra – Resposta à intervenção.....	71
Tabela 8. Resumo da Composição Corporal DXA – Resposta à Intervenção.....	72
Tabela 9. Adesão ao Programa de Treinamento.....	73
Tabela 10. Motivos dos Cancelamentos de Aulas.....	77

Lista de abreviaturas

ACR: American College of Rheumatology.

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

AF: atividade física

ANAs: anticorpos antinucleares.

AVP: arginina vasopressina.

CON: grupo controle.

CRH: hormônio liberador de corticotrofina.

CV: cardiovascular

DEXA: absorciometria por raios-X de dupla energia.

EF: exercício físico

EULAR: European League Against Rheumatism.

EX: grupo exercício.

GCs: Glicocorticoides.

HPA: eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.

IGF-1: fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1.

IL: interleucinas

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

MAFbx/atrogina-1: Atrofia Muscular F-box

mTOR: alvo mamífero da rapamicina

MuRF1: Muscle Specific Ring Finger Protein 1

OMS: Organização Mundial da Saúde

PARQ: Physical Activity Readiness Questionnaire.

PTGC: pulsoterapia com glicocorticoides.

TGC: terapia com glicocorticoides.

SLE: Systemic Lupus Erythematosus.

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

UPS: sistema ubiquitina proteassoma.

Normalização Adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver)*. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro [et. al]. – 3.ed.rev.ampl.mod – São Paulo, 2016. 100p – (Cadernos de Estudos 9).

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

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Objetivos.....	17
1.1.2 Objetivo Primário (Geral).....	17
1.1.3 Objetivo Primário (Específicos).....	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico – Definição, Causas e Diagnóstico.....	18
2.2 Glicocorticoides.....	19
2.2.1 Mecanismos, Benefícios Clínicos e Efeitos Adversos dos GCs.....	19
2.3 Efeitos dos Glicocorticoides na Composição Corporal.....	22
2.3.1. Sistema Musculoesquelético.....	22
2.3.2. Tecido Adiposo.....	26
2.4 Efeito do Exercício Físico no Estado Clínico nas Doenças Reumáticas.....	28
2.5 LES e Aptidão Física.....	39
2.6 Limitações dos Estudos com LES.....	41
2.7 Considerações para Programas de Treinamento para Pessoas com LES em uso de Pulsoterapia com GCs.....	42
2.7.1 Estratégias Convencionais vs Treinamento em Ambiente Domiciliar.....	42
2.7.2 Treinamento Multimodal em Circuito.....	45
2.8 Justificação Específica para o Estudo e Abordagem.....	46
3. MÉTODOS	47
3.1 Delineamento Experimental.....	47
3.2 Participantes.....	49
3.3 Protocolo de Treinamento Usual e com Pulsoterapia com GCs.....	50
3.4 Programa de Treinamento Físico.....	50
3.4.1 Entrega do Programa de Treinamento.....	53
3.4.2 Monitoramento e Adesão do Programa de Treinamento.....	54
3.4.3 Controle da Intensidade da Sessão de Treino.....	54
3.5 Benefícios e Riscos da Participação nesse Estudo.....	55
3.6 Protocolos.....	56
3.6.1 Teste Ergoespirométrico.....	56

3.6.2	Força Muscular Dinâmica e Isométrica.....	57
3.6.3	Capacidade Muscular Funcional.....	58
3.6.4	Medidas Antropométricas e DXA.....	58
3.6.5	Análise da Ingestão Dietética.....	59
3.6.6	Análise Estatística pada Dados Quantitativos.....	59
4.	RESULTADOS	61
4.1	Características da Amostra.....	61
4.2	Aptidão Cardiorrespiratória.....	63
4.3	Força e Função Muscular.....	64
4.4	Composição Corporal.....	65
4.5	Ingestão Dietética.....	66
4.6	Característica da Amostra: Resposta à Intervenção.....	69
4.7	Adesão ao Programa: Resposta à Intervenção.....	72
4.8	Aptidão Física: Resposta à Intervenção.....	74
4.9	Composição Corporal: Resposta à Intervenção.....	75
5.	DISCUSSÃO	79
5.1	Recomendações práticas e pesquisas futuras.....	82
6.	RESUMO E CONCLUSÃO	84
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
8.	APÊNDICES	96

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune que pode afetar diversos órgãos de maneira lenta ou rápida, alternando entre fases de atividade exacerbada, conhecida como *flare* e remissão. Por ser uma doença do sistema imunológico, que é responsável pela produção de anticorpos e organização dos mecanismos de inflamação em todos os órgãos, quando a pessoa tem LES ela pode ter diferentes tipos de sintomas em vários locais do corpo. Alguns sintomas são gerais como a febre, emagrecimento, perda de apetite, fraqueza e desânimo. Outros, específicos de cada órgão como dor nas articulações, manchas na pele, inflamação da pleura, hipertensão e/ou complicações renais (1,2). Apesar dos avanços no tratamento, o LES ainda está associado a mortalidade prematura, principalmente por causas cardiovasculares (3), o que aumenta o risco de hipertensão, insuficiência cronotrópica e fadiga crônica, comprometendo a aptidão física (4,5).

Uma estratégia farmacológica para o controle do LES são os glicocorticoides (GC), uma classe de hormônios corticosteroides, que por sua vez fazem parte da família dos hormônios esteróides. São produzidos endogenamente através da ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e atuam na mediação da resposta corporal ao estresse (1). As ações resultantes desses efeitos podem ser caracterizadas em duas principais categorias: ações imunológicas ou metabólicas. Essa estratégia demonstrou ser eficiente em diversas condições, entre elas: LES, artrite reumatóide, insuficiência adrenal, câncer, alergias, asma, doenças cutâneas, durante procedimentos cirúrgicos, entre outras (6,7)

Existe grande variação nos protocolos terapêuticos baseados no uso de GCs. Entretanto, quando a condição é grave, ameaçadora à vida ou com risco de seqüela permanente, a pulsoterapia com GCs (PTGC) pode ser utilizada para potencializar a eficácia terapêutica do fármaco com uma resposta rápida, que corresponde no uso de elevada dose do fármaco infundida por via intravenosa e de maneira não-contínua, ao longo de curto período de tempo (6). Apesar de fornecer benefícios clínicos significativos, a exposição prolongada a GCs exógenos, acarreta em consequências adversas importantes, como a perda da força e massa muscular, aumento da fome, ansiedade, ganho anormal e excessivo da gordura corporal, desordens glicêmicas e dislipidemia (8,9). Além disso, o uso de glicocorticoides

também foi identificado como fator de risco independente para sarcopenia, sendo provável que a redução na massa muscular seja mais um fator que contribui, dessa vez indiretamente, para a diminuição da força muscular e capacidade cardiorrespiratória observada em indivíduos sob TGC quando comparada com controles (10,11).

Dada a combinação dos fatores mencionados, incluindo os relacionados à doença e ao tratamento, é extremamente desafiador para indivíduos com LES, especialmente aqueles sob altas doses de glicocorticoides, manter uma boa aptidão física e uma composição corporal saudável. A escassez de dados sobre o padrão alimentar nessa população, aliada aos frequentes baixos níveis de atividade física e ao prolongado tempo de sedentarismo, mesmo durante a remissão da doença, agravam essa condição (12,13). Nesse contexto, terapias adjuvantes, como a prescrição de exercícios físicos adequados, surgem como uma opção viável para prevenir ou atenuar os efeitos adversos dos GCs no tecido musculoesquelético.

Intervenções baseadas em exercícios mostraram-se efetivas nesta população, demonstrando os efeitos do exercício sobre a melhora da capacidade cardiorrespiratória (14), redução da fadiga e melhora do bem-estar em pacientes com LES (15,16). No entanto, a estratégia no contexto de pessoas com LES mais severo e que foram submetidas a pulsoterapia com glicocorticoides ainda não foi explorada. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar se um programa de treinamento físico pode atenuar os efeitos adversos comumente associado a PTGC, na melhora da aptidão física e composição corporal em um grupo de mulheres com LES submetidas ao tratamento de PTGC devido ao *flare* da doença.

1.1 Objetivos

1.1.2 Objetivo Primário (Geral):

Investigar os efeitos do treinamento físico na aptidão física e composição corporal pacientes com LES submetidas a pulsoterapia com glicocorticoides, usando um delineamento de estudo randomizado, controlado e com grupos paralelos.

1.1.3 Objetivo Primário (específicos)

1. Investigar o efeito de 6 meses de treinamento físico usando um programa multimodal nos testes funcionais de sentar e levantar e TUG no desempenho físico em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico submetidas ao tratamento de pulsoterapia com glicocorticoides em 3 momentos distintos, nomeadamente nos períodos pré, intra e pós-intervenção.
2. Investigar o efeito de 6 meses de treinamento físico usando um programa multimodal na força máxima no supino, cadeira extensora e Hand Grip em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico submetidas ao tratamento de pulsoterapia com glicocorticoides em 3 momentos distintos, nomeadamente nos períodos pré, intra e pós-intervenção.
3. Investigar o efeito de 6 meses de treinamento físico usando um programa multimodal na capacidade cardiorrespiratória avaliada por ergoespirometria em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico submetidas ao tratamento de pulsoterapia com glicocorticoides em 3 momentos distintos, nomeadamente nos períodos pré e pós-intervenção.
4. Investigar o efeito de 6 meses de treinamento físico usando um programa multimodal na composição corporal avaliada usando DXA em mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico submetidas ao tratamento de pulsoterapia com glicocorticoides em 3 momentos distintos, nomeadamente nos períodos pré, intra e pós-intervenção.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico - Definição, causas e diagnóstico

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória sistêmica crônica de origem autoimune, cujos sintomas podem surgir em diversos órgãos de forma lenta e progressiva (em meses) ou mais rapidamente (em semanas) e variam com fases da atividade inflamatória exacerbada, conhecida como *flare* e de remissão (17). Os dois tipos principais de lúpus são o cutâneo, que se manifesta apenas com manchas na pele, geralmente avermelhadas e eritematosas (origem do nome Lúpus Eritematoso) e o sistêmico, onde um ou mais órgãos são acometidos (1,18). Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (19), não se tem números exatos, mas as estimativas indicam que existam cerca de 65.000 pessoas com lúpus no Brasil, sendo a maioria do sexo feminino. Acredita-se que uma a cada 1.700 mulheres no Brasil tenham a doença, principalmente com idade entre 20 e 45 anos.

Por ser uma doença do sistema imunológico, que é responsável pela produção de anticorpos e organização dos mecanismos de inflamação em todos os órgãos, quando a pessoa tem LES ela pode ter diferentes tipos de sintomas em vários locais do corpo. Alguns sintomas são gerais como a febre, emagrecimento, perda de apetite, fraqueza e desânimo. Outros, específicos de cada órgão como dor nas articulações, manchas na pele, inflamação da pleura, hipertensão, problemas nos rins, células sanguíneas, cérebro e coração (20,21). Embora a causa do LES não seja conhecida, sabe-se que fatores genéticos, hormonais e ambientais participam de seu desenvolvimento. Portanto, pessoas que nascem com predisposição genética para desenvolver a doença, em algum momento, após uma interação com fatores ambientais, como irradiação solar, infecções virais, micro-organismos ou mesmo pela utilização de alguns fármacos, passam a apresentar alterações imunológicas e os sintomas que pode desenvolver está relacionado com às características genéticas, ocasionando em manifestações clínicas específicas e muito pessoais (22).

Apesar de não existir um exame que seja exclusivo do LES, a presença do exame chamado FAN (fator ou anticorpo antinuclear), principalmente com níveis elevados em uma pessoa com sinais e sintomas característicos de LES, permite auxiliar no diagnóstico. Outros testes laboratoriais como os anticorpos anti-Sm e anti-DNA são úteis para a confirmação

diagnóstica e monitorização do tratamento, mas ocorrem em apenas 40% a 50% das pessoas com LES e de 80-90% dos casos de LES em atividade, principalmente quando há nefrite. Ao mesmo tempo, alguns exames de sangue e/ou de urina podem ser solicitados para auxiliar não no diagnóstico do LES, mas para identificar se há ou não sinais de atividade da doença (19).

Outra forma de auxílio no diagnóstico, são através dos critérios desenvolvidos pelo Colégio Americano de Reumatologia, o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Criteria (SLICC'12)* (23) ou pela Liga Européia contra o Reumatismo (EULAR/2019) (24) que são úteis para auxiliar no diagnóstico do LES, uma vez que, levam em consideração condições clínicas a nível hematológico, neuropsiquiátrico, musculoesquelético, serosal, mucocutâneos, anticorpos antifosfolipídicos e anticorpos específicos para o LES (anti-Sm e anti-DNA). Porém, não é obrigatório que a pessoa com LES seja enquadrada em todos critérios para que o diagnóstico de LES seja feito e que o tratamento seja iniciado.

2.2 Glicocorticoides

Após ser diagnosticado o LES a fase de remissão da doença pode ser induzida a partir de uma variedade de estratégias farmacológicas. Uma estratégia farmacológica para o controle do LES são os glicocorticoides (GC), uma classe de hormônios corticosteroides que atuam na mediação da resposta corporal ao estresse (1). As ações resultantes desses efeitos podem ser caracterizadas em duas principais categorias: ações imunológicas ou metabólicas. Essa estratégia demonstrou ser eficiente em diversas condições, entre elas: LES, artrite reumatóide, insuficiência adrenal, câncer, alergias, asma, doenças cutâneas, durante procedimentos cirúrgicos, entre outras (25,26).

2.2.1 Mecanismos, benefícios clínicos e efeitos adversos dos GCs.

A terapia com glicocorticoides (GC) foi descoberta em 1949 por Phillip Hench ao relatar o efeito do composto em um paciente com artrite reumatóide que começou a receber injeções diárias do “Composto E”, uma versão sintética de um hormônio que foi isolado das glândulas suprarrenais de animais e, em três dias o paciente estava quase assintomático. Fato

esse, que em 1950 foi conferido o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina para Philip S. Hench, Edward Kendall e Tadeus Reichstein por sua descoberta do “cortical adrenal hormônio” (23). E até hoje, os glicocorticoides desempenham um papel fundamental na gestão de muitas doenças inflamatórias e autoimunes e são usados como imunossuppressores após transplante de órgãos e como linfólitos em regimes quimioterápicos (27).

Os GCs pertencem a uma classe de hormônios corticosteroides, que por sua vez fazem parte da família dos hormônios esteróides. São produzidos endogenamente através da ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e atuam na mediação da resposta corporal ao estresse através de mecanismos de transativação e transrepressão gênica. Os GCs entram na circulação para distribuição por todo o corpo e regulam negativamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) realimentando o hipotálamo e a glândula pituitária e diminuindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias. IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral (22) (Ver figura 1).

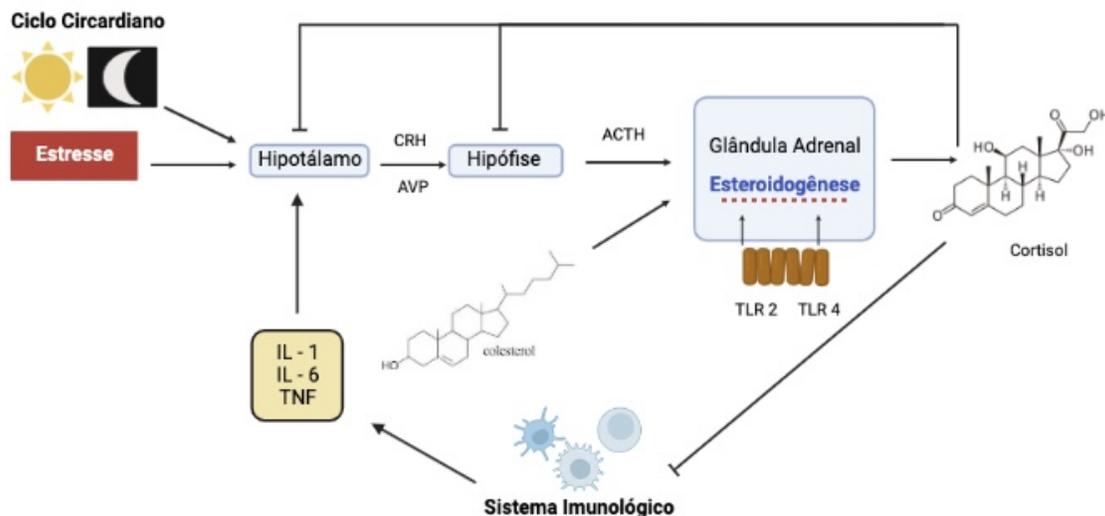


Figura 1 | Regulação da produção de glicocorticoides pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O hipotálamo responde a sinais circadianos, estresse (real ou percebido) e citocinas inflamatórias produzindo liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e arginina vasopressina (AVP). CRH e AVP atuam na hipófise anterior para induzir a síntese e secreção do hormônio adrenocorticotropina (ACTH). O ACTH entra na circulação e se liga receptores nas células adrenocorticais para estimular a esteroidogênese. A ativação do receptor Toll-like 2 (TLR2) e TLR4 nas células adrenocorticais também desencadeiam a esteroidogênese.

Durante a esteroidogênese, o colesterol sofre uma série de alterações enzimáticas que resultam na produção de glicocorticoides. (Adaptado de Cain, DW. e Cidlowski, JA. 2017).

As ações resultantes desses efeitos podem ser caracterizadas em duas principais categorias: ações imunológicas ou metabólicas. Do ponto de vista imunológico, os GCs regulam positivamente a expressão de proteínas anti-inflamatórias e negativamente a expressão de proteínas pro-inflamatórias, aprimorando, dessa forma, a resposta imune, através da diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a IL (interleucina) e TNF (fator de necrose tumoral) (22,26). As ações anti-inflamatórias dos glicocorticoides possuem aplicações clínicas importantes, e nesse contexto, a terapia com glicocorticoides (TGC) exógenos faz uso de análogos sintéticos desses hormônios capazes de reproduzir suas funções. Essa estratégia demonstrou ser eficiente em diversas condições, entre elas: incluindo o LES, insuficiência adrenal, câncer, alergias, asma, doenças cutâneas, durante procedimentos cirúrgicos, entre outras. A TGC é especialmente eficiente no tratamento de doenças reumáticas, sendo que entre 14,6 a 90% dos pacientes com artrite reumatoide estão sob a prescrição desse tratamento (7). No entanto, os mecanismos subjacentes às propriedades imunossupressoras desses hormônios foram intensamente examinados e é amplamente reconhecido que os glicocorticoides têm efeitos pleiotrópicos no sistema imunológico. No entanto, uma imagem clara da base celular e molecular da ação dos glicocorticoides permanece indefinida (22).

No que diz respeito ao tratamento, existe grande variação nos protocolos terapêuticos baseados no uso de GCs, e o tipo e severidade dos efeitos adversos são influenciadas pelo protocolo de dosagem. Doses altas e por um período prolongado acarreta em efeitos adversos importantes e comprometem a saúde de maneira geral, respondendo por uma alta proporção dos danos ocorridos após 15 anos de uso. Dessa maneira, a prescrição sempre tenta usar o menor dose possível, para ganhar os benefícios, no mesmo tempo de evitar o mais que possível os efeitos adversos (28,29). Uma forma de prescrição é em pulsoterapia de GCs (PTGC) que corresponde no uso de elevada dose do fármaco infundida por via intravenosa e de maneira não-contínua, ao longo de curto período de tempo. As doses administradas variam entre os protocolos adotados, sendo comum a infusão intravenosa durante trinta minutos a uma hora de altas concentrações (500 a 1000mg/dia de metilprednisolona), em período de 1

a 5 dias (30). A PTGC é mais comumente utilizada durante períodos de alta atividade inflamatória de doença e o fornecimento de doses elevadas têm como objetivo potencializar a eficácia terapêutica do fármaco e minimizar possíveis efeitos adversos associados ao seu uso crônico (25). A indução de remissão da atividade inflamatória da doença pode ser realizada com PTGC, sucedida pelo uso contínuo de doses moderadas a altas de GCs, com o objetivo de consolidar a remissão (31).

Apesar de fornecer benefícios clínicos significativos, a exposição prolongada a GCs exógenos, acarreta em consequências adversas importantes (30). O termo “Cushingoide” descreve o conjunto de sinais e sintomas associados à Síndrome de Cushing, que resulta do excesso da atividade do glicocorticoide (endógeno ou exógeno) em vários sistemas fisiológicos. Entre esses efeitos adversos estão a perda da força e massa muscular, aumento da fome, ansiedade, ganho anormal e excessivo da gordura corporal, desordens glicêmicas, dislipidemia, úlceras, estrias e afinamento da pele, hirsutismo em mulheres, necrose da cabeça femoral, dificuldade na cicatrização de feridas, depressão e alteração de humor (9,22).

Tendo em vista as alterações no tecido muscular e de gordura associados ao uso prolongado de GCs, compreender as causas e quais os mecanismos levam a diminuição da massa muscular, decréscimo da força e aumento dos níveis de gordura visceral são de fundamental importância, principalmente, porque essas alterações estão diretamente associadas à capacidade funcional e aumento do risco de mortalidade. Nos próximos tópicos serão abordados em maior detalhe as alterações e consequências em ambos tecidos, muscular e adiposo.

2.3 Efeitos dos Glicocorticoides na Composição Corporal

2.3.1 Sistema Musculoesquelético

O músculo esquelético é o maior órgão metabólico, representando entre 40~50% da massa corporal total e maior reservatório de proteína, aproximadamente 50~75% de todas as proteínas do corpo humano. Está envolvido não apenas no controle do movimento corporal, mas também na respiração e homeostase de glicose, lipídios e aminoácidos. Sendo assim, a

massa muscular esquelética é um importante determinante da força muscular, resistência muscular e capacidade de desempenho físico (18,32).

A partir dos 25 anos, há uma diminuição progressiva do tamanho e do número de fibras musculares resultando em uma diminuição total de cerca de 40% entre as idades de 25 e 80 anos. Para definir essa perda progressiva de massa muscular com o avanço da idade, o termo sarcopenia foi criado por Rosenberg em 1989 e, esta primeira definição incluía apenas a noção da massa muscular. No entanto, com o tempo, a definição se expandiu para incorporar a noção de função muscular, incluindo força muscular reduzida. De fato, vários estudos epidemiológicos mostraram um declínio na força muscular 2-5 vezes maior do que o declínio da massa muscular no mesmo período de tempo (33). Embora a massa muscular é um determinante da força muscular, a perda de massa muscular com o avançar da idade é longe da explicação única ou mesmo primária para a perda de força muscular. Essa dissociação entre a perda de massa muscular e a perda de força muscular pode ser parcialmente explicado pela atrofia e desnervação das fibras musculares, alterações neurais, como um declínio no recrutamento de unidades motoras e nas taxas de descarga de unidades motoras, também contribuem para esta dissociação (32).

Dentro do campo das doenças reumáticas, a redução da massa e força do músculo esquelético é muitas vezes crítico para afetar negativamente o prognóstico dos pacientes (7). Uma vez que, o tratamento prolongado com glicocorticoides (GCs) para doenças reumáticas pode acelerar a atrofia do músculo esquelético conhecida como miopatia induzida por GCs (34). Levando ao enfraquecimento muscular, conseqüentemente fadiga nas atividades da vida diária, como caminhar em ritmo acelerado, subir e descer escadas e uma redução dos movimentos corporais, dificultando a capacidade de realizar atividade física e aumento da fadiga (35).

Embora poucos ensaios clínicos de longo prazo estejam disponíveis para revelar a relação entre a ingestão crônica de glicocorticoides sintéticos como propósito terapêutico e atrofia muscular como efeito colateral, existem evidências que suportam que o uso crônico pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da sarcopenia. Além disso, algumas condições clínicas podem induzir atrofia muscular por glicocorticoides produzidos endogenamente, como por exemplo, a acidose metabólica devido à excreção renal de ácido derivado da doença renal crônica também está intimamente relacionada à degradação da

proteína muscular induzida por glicocorticoides (35). Assim, durante condições anormais, como infecção, câncer, diabetes e doença renal crônica, múltiplos fatores, incluindo mediadores inflamatórios, estimulam a produção do hormônio liberador de corticotropina hipotalâmico (CRH) seguido pela liberação de um hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior no sangue. Em seguida, o ACTH estimula a liberação de cortisol pela glândula adrenal. O cortisol induz a perda de músculo esquelético pela quebra de proteínas contráteis e pela mobilização de aminoácidos (22,34).

A atrofia muscular induzida por glicocorticoides ocorre quando a proteólise miofibrilar excede a síntese proteica e é caracterizada por uma diminuição na área ou densidade da fibra muscular. Em geral, a atrofia do músculo esquelético induzida por glicocorticoides têm pouco ou nenhum efeito nas fibras musculares do tipo I de contração lenta, mas é conhecida por induzir a perda seletiva de fibras musculares do tipo II de contração rápida (36). Há algum sentido lógico para essa especificidade, pois o músculo de contração rápida pode ser mais dispensável devido ao papel do músculo de contração lenta na manutenção da postura e da respiração. Uma explicação aparente para essa discordância na atrofia vem da expressão diferencial do receptor de glicocorticoide (GR) entre os tipos de fibra. Enquanto os músculos de contração rápida expressam GR abundante, a expressão é relativamente baixa nos músculos de contração lenta (32,34). Esta proteólise muscular induzida por glicocorticoides é principalmente mediada pela ativação de vias catabólicas, incluindo o sistema ubiquitina-proteassoma e autofagolisossomal. Sob condições de sobrevivência, a proposta do HPA é a subsequente proteólise no músculo esquelético de aminoácidos para a gliconeogênese hepática, ou seja, manter os níveis de açúcar estáveis no sangue, mesmo na ausência de carboidratos. Os glicocorticoides também antagonizam a ação de reguladores anabólicos, como a insulina, exacerbando ainda mais a perda de proteína e massa muscular (37,38). Em estudo de Short et. Al (2004), os GCs não parecem alterar o metabolismo protéico do músculo esquelético no estado pós-absortivo e o uso de Prednisolona resultou em uma resistência da insulina muscular ao metabolismo de carboidratos e proteínas, que pode contribuir para a hiperglicemia e perda de massa muscular com uso continuado (39).

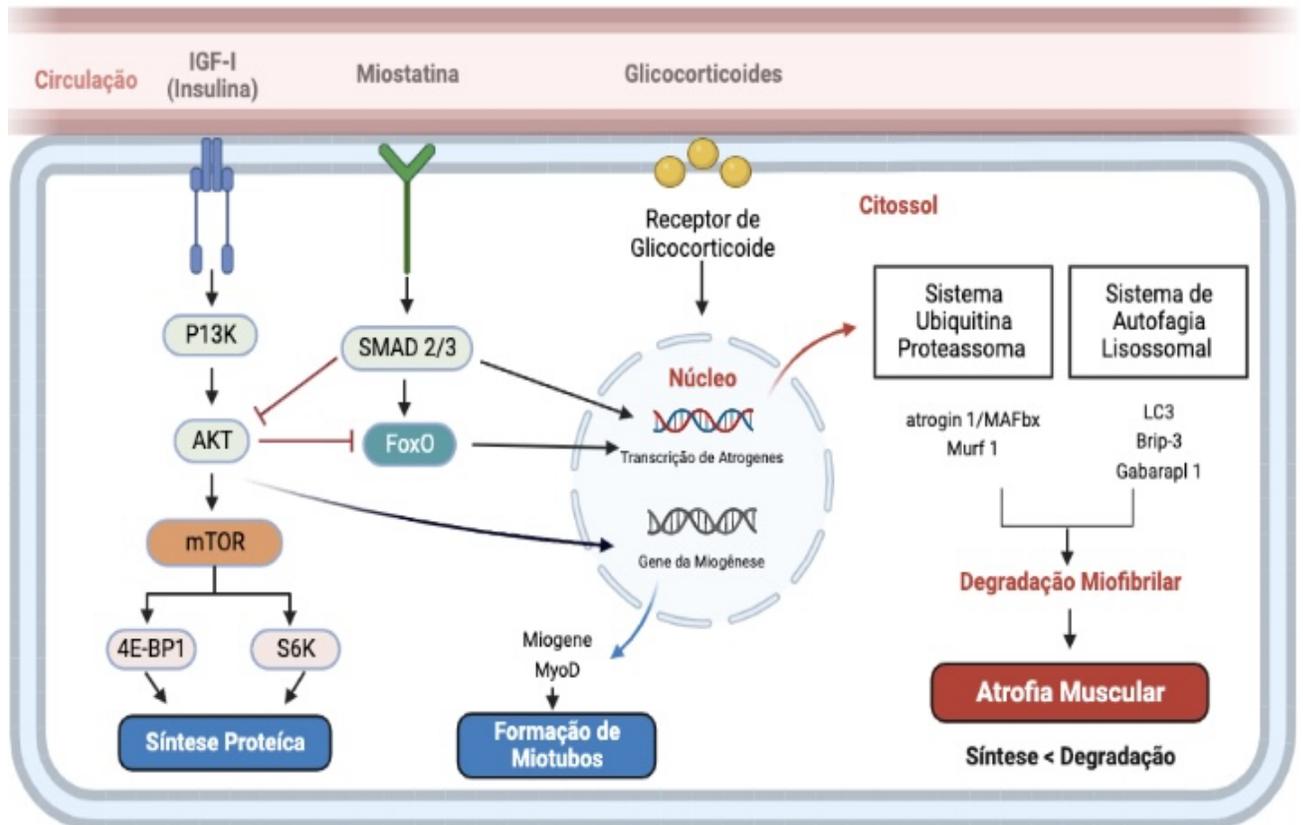


Figura 2 | Mecanismos moleculares que induzem a atrofia muscular por glicocorticóides. A atrofia esquelética induzida por glicocorticóides está associada à expressão alterada de IGF-1 e miostatina, dois reguladores que desempenham papéis importantes no crescimento e desenvolvimento do músculo esquelético, resultando em diminuição da síntese proteica e aumento da proteólise (Adaptado de Lee, MK et. al, 2022).

Um ponto importante a destacar é que os GCs desempenham papel fundamental no metabolismo, principalmente, suprimindo a inflamação através de vários mecanismos celulares e moleculares, incluindo a inibição de citocinas pró inflamatórias e indução da apoptose. A grande questão, quando envolve alterações metabólicas adversas, se dá pela exposição prolongada e elevada do fármaco (40). Esses efeitos adversos na atrofia da fibra muscular esquelética de contração rápida por GCS causam fadiga nas atividades da vida diária, como subir escadas, andar em ritmo acelerado e andar de bicicleta, por exemplo. E esse fenômeno se torna um obstáculo ao tratamento e reabilitação do paciente, resultando em diminuição da atividade física e ingestão alimentar alterada que pode acelerar a deterioração

da massa e função muscular e alterações e ganho anormal de gordura, que será abordado no próximo tópico.

2.3.2 Tecido Adiposo

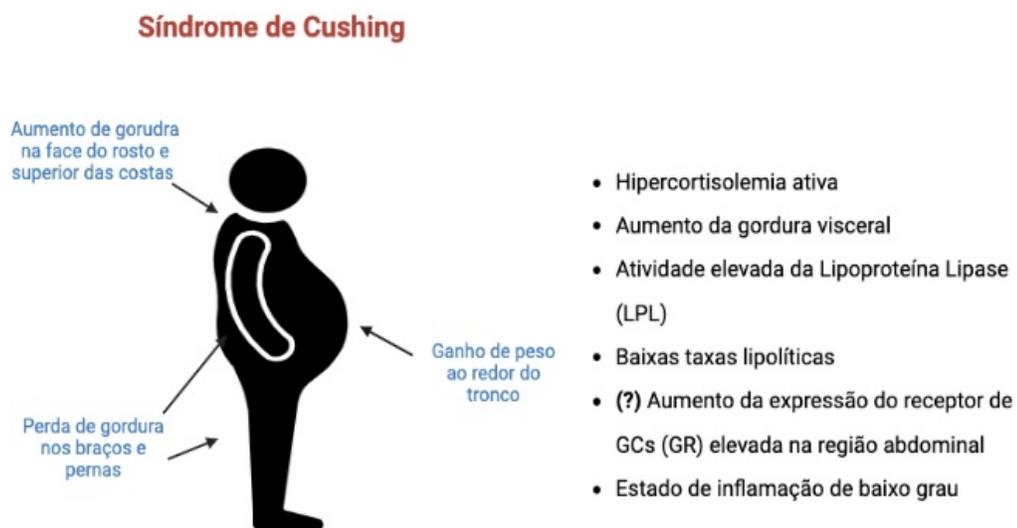
O tecido adiposo armazena energia excedente como triglicerídeos, liberando-os como ácidos graxos livres conforme necessário pelo corpo. Além disso, atua como um órgão endócrino, secretando hormônios e moléculas bioativas que regulam tanto o próprio tecido adiposo quanto o metabolismo sistêmico. Os depósitos de tecido adiposo variam em localização, desenvolvimento e função (9) O uso prolongado de corticoides em altas doses ou sua produção excessiva pelo organismo pode resultar na Síndrome de Cushing (Figura 3), caracterizada por um aumento significativo do tecido adiposo central, especialmente visceral. Essa condição sugere que alterações no metabolismo e na ação dos glicocorticoides no tecido adiposo desempenham papéis cruciais no desenvolvimento da obesidade e na patogênese de doenças associadas. A expansão do tecido adiposo abdominal na Síndrome de Cushing é mediada, em parte, pela atividade elevada da lipoproteína lipase (LPL) e por baixas taxas lipolíticas, fatores determinantes para a absorção de ácidos graxos em adipócitos (41)

Os GCs têm efeitos profundos no tecido adiposo, na adipogênese, funções metabólicas e endócrinas do tecido adiposo, favorecendo a alterações metabólicas importantes em todo o eixo HPA (42). Os mecanismos pelos quais GCs altos promovem a expansão preferencial dos depósitos adiposos viscerais permanecem completamente elucidados. Acredita-se que os depósitos intra-abdominais sejam mais responsivos aos GCs, devido à alta expressão do receptor de glicocorticoide (GR), levando à expansão deste depósito, enquanto os estoques de gordura periférica subcutânea são eliminados ou mantidos (41).

As ações dos GCs na adipogênese são explicadas por seus efeitos antiproliferativos nos pré-adipócitos e pela sensibilização a sinalização da insulina nos pré-adipócitos humanos e a ação de “priming” aumenta suas respostas aos estímulos adipogênicos. No entanto, não se sabe se os pré-adipócitos viscerais e subcutâneos são diferencialmente sensíveis a essa ação de “priming” do GC para induzir adipogênese. Se o aumento preferencial no depósito visceral observado em indivíduos com síndrome de Cushing é devido ao aumento da

adipogênese ou hipertrofia dos adipócitos existentes ou ambos não é conhecido. Além disso, também não está estabelecido se os GCs afetam a diferenciação de pré-adipócitos derivados de tecidos adiposos viscerais versus abdominais e de membros (9,43). Além disso, o tecido adiposo aumenta a expressão da leptina, conseqüentemente a perda da regulação do apetite perde a eficiência (10,41).

Todo esse quadro de alterações metabólicas no tecido adiposo como efeito adverso dos GCs trazem efeitos deletérios no metabolismo dos lipídios que estão associados com mortalidade prematura, em grande parte atribuível a causas cardiovasculares (CV) (12), como aterosclerose, calcificação das artérias coronárias e placas de ateroma na artéria carótida, diminuindo consideravelmente aptidão cardiorrespiratória e cardiovascular e contribuindo para uma fadiga crônica comórbida (20).



Van der Goes *et al.* (2014); Lee MJ *et al.* (2013); Peckett AJ, *et al.* (2011)

Figura 3 | Síndrome de Cushing e desregulação do perfil lipídico em pacientes com LES.

2.4 Efeito do Exercício Físico no estado clínico nas doenças reumáticas

Como descrito nas secções anteriores, pessoas com LES, e particularmente os que são prescritos com alta dose de glicocorticoides, enfrentam vários desafios em manter uma boa capacidade física e composição corporal saudável. Esses desafios incluem as consequências diretas e indiretas da doença, junto com os efeitos adversos de tratamento com glicocorticoides. Dessa maneira, se faz necessário potenciais terapias não farmacológicas para auxiliar de maneira adjunta nos efeitos adversos de todo esse quadro. Nessa perspectiva, a prática regular de exercícios físicos representa uma estratégia potencial para auxiliar em alguns desses desafios. Apesar disso, a prática do exercício físico regular nem sempre foi recomendada para indivíduos com doenças reumáticas, principalmente pelo “medo” de aumentar a inflamação ou agravar as dores articulares (44,45). Além disso, indivíduos com LES parecem ter menor capacidade cardiovascular (46) e diminuição força (47) em comparação com os controles saudáveis que associados com sintomas da doença e suas comorbidades podem ser barreiras significantes que os pacientes são frequentemente relutantes em se exercitar e é provável que seu estilo de vida sedentário raramente seja abordado pelos médicos, apesar dos inúmeros benefícios para a saúde associados à prática regular da atividade física (48).

Para investigar o papel do exercício físico na melhora da aptidão física e observar se essa estratégia poderia aumentar ou não a atividade da doença ou complicações físicas e motoras, alguns estudos testaram diferentes modalidades de treinamento. Os primeiros estudos utilizaram como estratégia o treinamento aeróbio, provavelmente por ser uma área com mais tempo de estudos e pesquisas e, mais recentemente, o treinamento de força ou resistido e a intervenção com ambas estratégias. A tabela 1 descreve os estudos que investigam o efeito de programas de exercícios que tiveram desfechos na aptidão física e saúde geral em pessoas com LES e outras doenças reumáticas, como artrite reumatóide. Considerando os estudos especificamente focando em pacientes com LES, o primeiro destes estudos foi feito por Nicholson et al em 1989, e teve como objetivo examinar os determinantes da fadiga e avaliar os efeitos do condicionamento aeróbio em pacientes com LES. Os autores testaram uma intervenção de 8 semanas com 23 participantes em treinamento aeróbio em cicloergômetro, avaliando testes padronizados de depressão (NIMH), fadiga, tolerância ao exercício e atividade do LES. Como resultados, a melhora da

capacidade cardiorrespiratória no grupo exercício teve um aumento de 19% em relação aos valores baseline. Essa mudança se correlacionou com a diminuição da fadiga medida por escalas analógicas visuais e 16 indivíduos relataram sintomas articulares transitórios, mas o exercício não exacerbou a atividade da doença (49).

Corroborando com os resultados citados acima, em estudo de Daltroy et. al, (1995), com um programa de exercício aeróbio de 3 meses, realizado em casa e minimamente controlado, contou uma amostra de 37 indivíduos com AR e 34 indivíduos com LES. Embora a melhora na capacidade aeróbia tenha sido discreta, as medidas de atividade da doença no LES permaneceram estáveis ao longo do estudo, demonstrando que o exercício aeróbico nessas populações não causa agravamento da doença quando os pacientes são selecionados com doença estável (50).

Em estudo piloto, Ramsey-Goldman et. al (2000), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de diferentes terapias de exercícios na fadiga relatada pelo paciente e no estado funcional, 10 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) foram aleatoriamente colocados em dois grupos: Aeróbio (n=5) e alongamento/fortalecimento (n=5). Como resultados, houve melhoras nos desfechos de fadiga, estado funcional, atividade da doença, aptidão cardiovascular e força isométrica. Concluindo que, o estudo mostra a viabilidade da intervenção com exercícios e não acentua o estado da doença em pacientes com LES (51).

Com o objetivo de comparação entre dois métodos de treinamento, Abrahão et. al, (2016), testaram 12 semanas de intervenção em um ensaio clínico randomizado, 3x por semana de treinamento aeróbio em cicloergômetro (n=21; 65-75% FCR por 50') e treinamento de resistido/força (n=21; 8 exercícios 3x 15 repetições/65-75% de 1RM) e GC (n=21). Como conclusão, a intervenção com exercícios provou ser melhor do que não se exercitar. E nenhum dos grupos de intervenção apresentaram qualquer alteração na atividade da doença após 12 semanas de treinamento físico, destacando a importância dos resultados centrados no paciente na melhora da qualidade de vida por questionário e melhora da capacidade aeróbia (46).

Recentemente, com os avanços acerca do treinamento de força/resistido em diversas doenças, Haglo et Al. (2022), testaram 10 semanas de treinamento de força de alta intensidade 90% 1RM, 4x 4 repetições no leg press MST (Muscle Strength Training) (n=13) e GC (n=10). Como resultados, apesar de serem caracterizados por dor, rigidez e edema

articular, os pacientes com doença inflamatória reumática parecem tolerar bem a MST. Dadas as melhorias em 1RM, sem aumento da dor articular e corporal, na taxa de desenvolvimento de força que é reconhecida por refletir as propriedades musculares contráteis intrínsecas, que pode ser de particular importância, uma vez que está documentado como prejudicada nessa população de pacientes, com relatos na melhora autopercepção da saúde geral e da vitalidade (47).

Os estudos iniciais sobre o papel do exercício físico no LES mostram que a atividade física não aumenta a atividade da doença, indicando que essa população pode se exercitar com segurança. O exercício melhora a força, capacidade cardiorrespiratória e funcional, além de promover efeitos anti-inflamatórios, reduzindo o risco do desenvolvimento de doenças crônicas (52). Embora uma única sessão de exercício possa desafiar a homeostase celular, sessões repetidas melhoram a imunovigilância e a imunocompetência, especialmente com exercícios moderados. Estes exercícios aumentam a capacidade antioxidante, reduzem o estresse oxidativo e melhoram a eficiência energética, sobretudo pela perda de gordura visceral e o aumento de miocinas anti-inflamatórias (53). Abaixo a tabela 1 com os artigos com seus objetivos e desfechos em maiores detalhes.

Tabela 1. Estudos com exercício físico em pacientes com LES e desfechos relacionados a aptidão física e saúde geral

Autor	Objetivo	População	Programa de Treinamento	Desfechos Considerados	Resultados Grupo Exercício	Resultados Grupo Controle	Outros Grupos
Robb-Nicholson, LC et. al (1989) Ensaio Randomizado Controlado	Examinar os determinantes da fadiga e avaliar os efeitos do condicionamento aeróbio em pacientes com LES	Mulheres com LES (n=26) Idade: 39.9 ± 10.3 GTA (n=16); GC (n=10)	Treinamento Aeróbio em Cicloergômetro (Home Based); - 3x/semana - 30 minutos por 8 semanas; - 60-80% FC _{máx} . Os participantes receberam as bicicletas e ligações semanalmente como forma de encorajar a aderência no programa.	<ul style="list-style-type: none"> ◆ VO₂máx em Cicloergômetro ◆ Atividade do LES (SLE-AI) ◆ Depressão (NIMH) ◆ Índice de fadiga (POMS) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ VO₂máx em Cicloergômetro ↔ Atividade do LES ↓ Depressão (NIMH) ↓ Índice de fadiga (POMS) <p>Obs: Apenas 2 dos 16 sujeitos do (GE) relataram sintomas articulares transitórios durante o exercício.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ↔ VO₂máx em Cicloergômetro ↔ Atividade do LES ↔ Depressão (NIMH) ↔ Índice de fadiga (POMS) 	
Daltroy, LH et. al (1995) Estudo não randomizado	Testar a eficácia da prescrição de exercícios em um programa domiciliares não supervisionados em indivíduos com artrite reumatoide e LES.	Mulheres com AR e LES (93%) Idade média: 37 anos AR (n=37) GTA (19) GC (18) LES (34) GTA (16) GC (18) As pacientes foram	Treinamento Aeróbio em Cicloergômetro (Home Based), dividido em 2 partes: 1^a : (cicloergômetro) - 3x/Semana - 30 minutos por 12 semanas - 60-80% da FC _{máx} no teste de VO ₂ máx. 2^a Os indivíduos foram encorajados a participar por mais 12 semanas. - 3x/semana	<ul style="list-style-type: none"> ◆ VO₂máx em Cicloergômetro ◆ Teste de esforço submáximo 75% do VO₂máx (60 rpm). ◆ Atividade do LES (SLAM) ◆ Atividade da AR (ACR) ◆ Escala de Depressão (NIMH) ◆ Índice de fadiga (POMS) ◆ Humor (MAC) 	<ul style="list-style-type: none"> AR ↔ VO₂máx em Cicloergômetro ↔ Atividade do LES ↔ Depressão (NIMH) ↓ Índice de fadiga (POMS) LES ↔ VO₂máx em Cicloergômetro ↔ Atividade do LES 	<ul style="list-style-type: none"> NA ↔ VO₂máx em Cicloergômetro ↔ Atividade do LES ↔ Depressão (NIMH) ↔ Índice de fadiga (POMS) LES ↔ VO₂máx em Cicloergômetro ↔ Atividade do LES 	<ul style="list-style-type: none"> AR ↔ VO₂máx em Cicloergômetro ↔ Atividade do LES ↔ Depressão (NIMH) ↔ Índice de fadiga (POMS) LES ↔ VO₂máx em Cicloergômetro ↔ Atividade do LES

classificadas com baixa atividade da doença

- 30' em atividades como caminhar, pedalar, correr, nadar.

Cicloergômetros
Medidores de pulso foram fornecidos para ajudar os pacientes a monitorar seus batimentos cardíacos e como uma estratégia de aumento da adesão. E ligações semanalmente por um fisioterapeuta para anotações de registro das sessões, fadiga percebida e relato dos sintomas.

Ramsey-Goldman, R et. al

Avaliar através de um estudo piloto a eficácia e segurança de diferentes terapias de exercício na fadiga relatada pelo paciente e no estado funcional.

GTA (n=5);
Idade média: 33.89

GAF (n=5)
Idade média: 43.16

As pacientes foram classificadas com baixa atividade da doença

Treinamento Aeróbico e Alongamento/Fortalecimento.

Cada programa de exercícios foram divididos em duas fases: Fase I e Fase II.

GTA: Fase I
- 3x semana
- 50 minutos por 2 meses
- 70-80% FC_{máx}

Fase II – 6 meses de exercícios em ambiente domiciliar, não supervisionados e seguindo as

- ◆ VO₂máx em Esteira Ergométrica
- ◆ Teste de força isométrica extensores e flexores de joelho (CYBEX)
- ◆ Atividade do LES (SLAM)
- ◆ Fadiga (FSS)
- ◆ Densidade Mineral Óssea coluna lombar e cólon do fêmur (DMO)
- ◆ Estado Funcional (SF-36)

↔ Depressão (NIMH)
↓ Índice de fadiga (POMS)

Obs: nenhuma das tendências avaliadas foram significativas em P=0,01.

Grupo Treinamento Aeróbico

NA

↔ VO₂máx em Esteira Ergométrica
↔ Teste de força isométrica extensores e flexores de joelho (CYBEX)
↔ Atividade do LES (SLAM)
↔ Fadiga (FSS)
↔ Densidade Mineral Óssea coluna lombar e cólon do fêmur (DMO)

↔ Depressão (NIMH)
↓ Índice de fadiga (POMS)

Grupo Alongamento/Fortalecimento

↔ VO₂máx em Esteira Ergométrica
↔ Teste de força isométrica extensores e flexores de joelho (CYBEX)
↔ Atividade do LES (SLAM)
↔ Fadiga (FSS)
↔ Densidade Mineral Óssea coluna lombar e cólon do fêmur (DMO)

recomendações de controle da FC e duração da atividade. E os pacientes foram monitorados por telefone para aumentar a adesão e encorajamento.

GAF - Fase I:

- 3x semana
- 50 minutos/ exercícios de alongamento/ 2 meses.

Fase II:

- 3x semana
- 40 minutos por 6 meses
- 10 exercícios de fortalecimento muscular
- 2-3 séries x 10 repetições

♦ Marcadores Bioquímicos Ósseos

↔ Estado Funcional (SF-36)
↔ Marcadores Bioquímicos Ósseos

Obs: Como os intervalos de confiança se sobrepõem, há não houve diferenças clinicamente significativas entre os dois grupos em qualquer variável de resultado.

↔ Estado Funcional (SF-36)
↔ Marcadores Bioquímicos Ósseos

Obs: Como os intervalos de confiança se sobrepõem, há não houve diferenças clinicamente significativas entre os dois grupos em qualquer variável de resultado.

Tench, CM et. al (2003)	Testar a eficácia de um programa de exercícios aeróbicos graduados no tratamento de fadiga no Lúpus eritematoso sistêmico.	LES (n=93) Idade média: 39 anos As pacientes foram classificadas com baixa atividade da doença	Grupo Aeróbio: - 3x semana - 30-50 minutos - 60% do consumo de oxigênio. O principal exercício era a caminhada, mas os pacientes poderiam utilizar de outra forma de exercício, como caminhar ou pedalar. A cada 2 semanas tinham uma sessão de exercício supervisionados.	♦ VO2máx em Esteira Ergométrica ♦ Atividade do LES (SLAM) ♦ Dano da doença (SLICC) ♦ Fadiga (FSS) ♦ Estado Funcional (SF-36) ♦ Ansiedade e Depressão (HAD)	Grupo Exercício Aeróbio ↔ VO2máx em Esteira Ergométrica ↔ Atividade do LES (SLAM) ↔ Dano da doença (SLICC) ↓ Fadiga (FSS) ↔ Estado Funcional (SF-36) ↔ Ansiedade e Depressão (HAD)	Grupo Controle ↔ VO2máx em Esteira Ergométrica ↔ Atividade do LES (SLAM) ↔ Dano da doença (SLICC) ↔ Fadiga (FSS) ↔ Estado Funcional (SF-36)	Grupo Relaxamento ↔ VO2máx em Esteira Ergométrica ↔ Atividade do LES (SLAM) ↔ Dano da doença (SLICC) ↔ Fadiga (FSS) ↔ Estado Funcional (SF-36) ↔ Ansiedade e Depressão (HAD)
-------------------------	--	--	---	---	---	---	---

Carvalho, MRP et al (2005) Ensaio Randomizado	Determinar se o treinamento cardiovascular supervisionado melhora a tolerância ao exercício, capacidade aeróbica, depressão, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).	N= 70 Idade: 18-55 anos GTA (n= 41) GC (n= 19) As pacientes foram classificadas com baixa atividade da doença.	<p>Grupo Relaxamento: Os pacientes foram solicitados a ouvir um Fita de áudio de relaxamento de 30 minutos, no mínimo, três vezes por semana em um quarto escuro, quente e silencioso e foram vistos a cada 2 semanas para uma sessão de relaxamento supervisionado.</p> <p>Grupo controle: Manter as atividades habituais.</p> <p>Treinamento Aeróbico Supervisionado em Esteira Ergométrica</p> <p>Grupo Exercício Aeróbico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - caminhada na esteira; - 3x semana; - 60 minutos; - Frequência cardíaca correspondente ao limiar ventilatório anaeróbico obtido através do teste ergoespirométrico. <p>Grupo Controle: Manter as atividades habituais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ VO2máx em Esteira ◆ Atividade do LES (ACR) ◆ Inventário de Depressão Beck (BDI) ◆ Questionário para avaliação da capacidade funcional (HAQ) ◆ Escala de fadiga de Krupp et. al ◆ Qualidade de Vida (SF-36) 	<p>Grupo Exercício Aeróbico</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ VO2máx em Esteira ↔ Atividade do LES (ACR) ↔ Inventário de Depressão Beck (BDI) ↑ Questionário para avaliação da capacidade funcional (HAQ) ↓ Escala de fadiga de Krupp et. al ↑ Qualidade de Vida (SF-36) 	<p>↔ Ansiedade e Depressão (HAD)</p> <p>Grupo Controle</p> <ul style="list-style-type: none"> ↔ VO2máx em Esteira ↔ Atividade do LES (ACR) ↔ Inventário de Depressão Beck (BDI) ↔ Questionário para avaliação da capacidade funcional (HAQ) ↔ Escala de fadiga de Krupp et. al ↔ Qualidade de Vida (SF-36)
---	---	--	--	---	--	---

Miossi R, et. al (2012) Ensaio Randomizado Controlado	Avaliar a eficácia de um programa de treinamento físico de 3 meses em neutralizar a incompetência cronotrópica e a recuperação retardada da frequência cardíaca em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).	N=24 mulheres Idade: 20-40 anos GTA (n= 14) GC (n=10) LES inativo em todas as pacientes	<p>Grupo Treinamento (exercício aeróbio + exercícios de força) 12 semanas, 2x semana</p> <p>- Composição da sessão de treinamento: - 5 minutos de caminhada na esteira - 30 à 40 minutos com exercícios de fortalecimento (7 exercícios; 4x 8-12 repetições. - 30 minutos de treinamento aeróbio em esteira - 5 minutos de alongamentos</p> <p>Grupo Controle não treinado LES: Manter as atividades habituais.</p> <p>Grupo Controle Saudável: Manter as atividades habituais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ VO2máx em Esteira ◆ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ◆ Avaliação da reserva cronotrópica (CR). ◆ Recuperação da frequência cardíaca (HRR) 	<p>Grupo Treinamento</p> <p>↑ VO2máx em Esteira ↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↑ Avaliação da reserva cronotrópica (CR). ↑ Recuperação da frequência cardíaca (HRR)</p>	<p>Grupo Controle Saudável</p> <p>↔ VO2máx em Esteira ↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↔ Avaliação da reserva cronotrópica (CR). ↔ Recuperação da frequência cardíaca (HRR) Recuperação da frequência cardíaca (HRR)</p>	<p>Grupo Controle não Treinado LES</p> <p>↔ VO2máx em Esteira ↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↔ Avaliação da reserva cronotrópica (CR). ↔ Recuperação da frequência cardíaca (HRR)</p>
Abraão, MI et. al (2015) Ensaio Randomizado Controlado	Comparar a eficácia do treinamento cardiovascular (CT) com o treinamento de resistência (TR) na melhora da	N= 63 mulheres GTA (n=21) Idade: 43.8 - 14.6 (desvio padrão) GTR (n=21)	<p>Grupo Treinamento Aeróbio em Cicloergômetro</p> <p>- 12 semanas de intervenção - 3x semana; - 50 minutos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ VO2máx em Esteira ◆ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ◆ Inventário de Depressão Beck (BDI) 	<p>Grupo Treinamento Aeróbio</p> <p>↑ VO2máx em Esteira ↑ Qualidade de Vida (SF-36)</p>	<p>Grupo Controle</p> <p>↔ VO2máx em Esteira ↔ Qualidade de Vida (SF-36)</p>	<p>Grupo Treinamento Resistido</p> <p>↔ VO2máx em Esteira ↑ Qualidade de Vida (SF-36)</p>

	qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e função física de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).	Idade: 39.1 - 14.4 (desvio padrão) GC (n=21). Idade: 46.1 - 14.1 (desvio padrão) As pacientes foram classificadas com baixa atividade da doença	- 65-75% frequência cardíaca de reserva Grupo Treinamento Resistido - exercícios de força em máquinas, pesos livres e faixas elásticas - 8 exercícios - 3x15 repetições; - 1 minuto de intervalo de descanso entre as séries Grupo Controle: Manter as atividades habituais.	♦ Qualidade de Vida (SF-36)	↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↔ Inventário de Depressão Beck (BDI)	↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↔ Inventário de Depressão Beck (BDI)	↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↔ Inventário de Depressão Beck (BDI)
Benatti FB, et. al (2018) Ensaio Randomizado Controlado	O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia de um programa de treinamento de exercícios de intensidade moderada na sensibilidade à insulina e potenciais mecanismos subjacentes em pacientes com LES com doença leve/inativa.	N= 19 mulheres GTA (n=9) Idade: 34.8 ± 4.1 GC (n=10) Idade: 32.4 ± 6.50 As pacientes foram classificadas com baixa atividade da doença	Grupo Treinamento Aeróbio 12 semanas; 2x semana; - ginásio intra-hospitalar - 30-50 minutos; - intensidade ajustada através da frequência cardíaca correspondente entre o limiar ventilatório anaeróbio e 10% abaixo do ponto de compensação respiratória. Grupo Controle Manter as atividades habituais.	♦ VO ₂ máx em Esteira ♦ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ♦ Avaliação da composição corporal (DXA) ♦ Substitutos da sensibilidade a insulina (AUC) ♦ Expressão de Proteína do Músculo Esquelético e Translocação GLUT4 em resposta ao teste de refeição	Grupo Treinamento Aeróbio ↑ VO ₂ máx em Esteira ↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↔ Avaliação da composição corporal (DXA) ↓ Substitutos da sensibilidade a insulina (AUC) ↑ Expressão de Proteína do Músculo Esquelético e Translocação GLUT4 em resposta ao teste de refeição	Grupo Controle ↔ VO ₂ máx em Esteira ↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↔ Avaliação da composição corporal (DXA) ↔ Substitutos da sensibilidade a insulina (AUC) ↔ Expressão de Proteína do Músculo Esquelético e Translocação	

Kao PY. V et. al (2021) Ensaio de Coorte	O objetivo do estudo foi avaliar um programa de exercícios combinados em ambiente domiciliar na melhora da função física e cognitiva em mulheres com LES.	N= 23 mulheres Grupo de Exercício combinado (n=12) Idade: 38.75-12.78 DP GC (n=11). Idade: 40.27 – 9.97 (desvio padrão) As pacientes foram classificadas com baixa atividade da doença	Grupo de Exercício Combinado Exercício aeróbio de intensidade moderada combinado com protocolo de treinamento resistido. - 12 semanas de intervenção - 5x semana; - 30' minutos -50-60% da frequência cardíaca de reserva Exercício aeróbio de intensidade moderada combinado com protocolo de treinamento resistido. Ex: 60"de corrida curta/ 15"de pausa/ 60"de rosca bíceps e elevação lateral. Grupo Controle: Manter as atividades habituais.	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Composição Corporal (DXA) ◆ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ◆ Teste de caminhada de dois quilômetros e índice de aptidão (FI) ◆ Teste de ir/não ir ◆ A tarefa Stroop 	Grupo de Exercício Combinado ↓ Composição Corporal (DXA) ↓ Teste de caminhada de dois quilômetros e índice de aptidão (FI) ↑ Teste de ir/não ir ↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↔ A tarefa Stroop	↕ GLUT4 em resposta ao teste de refeição Grupo Controle ↔ Composição Corporal (DXA) ↔ Teste de caminhada de dois quilômetros e índice de aptidão (FI) ↔ Teste de ir/não ir ↔ Índice de atividade do LES (SLEDAI) ↔ A tarefa Stroop
Haglo H, et. al (2022) Ensaio Randomizado Controlado	O objetivo deste estudo foi avaliar se o treinamento de força máxima (1) era uma terapia viável para pacientes com doença	Indivíduos com artrite reumatoide, LES espondiloartrite. Total: N= 29 Mulheres: n= 24 Homens n=5	Grupo Treinamento de Força Máxima - 10 semanas; - 2-3x semana; - 90% de 1RM no leg press Grupo Controle Manter as atividades habituais.	<ul style="list-style-type: none"> ◆ VO2máx em Esteira ◆ Questionário de Qualidade de vida ◆ Teste de 1RM no leg press ◆ Avaliação da Taxa de Desenvolvimento de força 	Grupo Treinamento de Força Máxima ↔ VO2máx em Esteira ↑ Questionário de Qualidade de vida ↑ Teste de 1RM no leg press	Grupo Controle ↔ VO2máx em Esteira ↔ Questionário de Qualidade de vida

reumática
 inflamatória (2) melhorou 1RM e taxa de produção de força e (3) afetou a função física e a QVRS.

Grupo
 Treinamento
 de Força
 Máxima
 (n=14)

GC (n=15)

As pacientes foram classificadas com baixa atividade da doença.

↑ Avaliação da Taxa de Desenvolvimento de força

Obs: nenhum indivíduo relatou dor articular, apenas muscular, o que é esperado para esse tipo de treinamento.

↔ Teste de 1RM no leg press

↔ Avaliação da Taxa de Desenvolvimento de força

LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico); AR (Artrite Reumatóide); GTA (Grupo Treinamento Aeróbio); CG (Grupo Controle); GTR (Grupo Treinamento Resistido); GAF (Grupo Alongamento/Fortalecimento); NA (dados indisponíveis); A idade é expressa em média ou mediana. ↑ (aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$)) ↔ (sem diferenças estatisticamente significativa entre os grupos); ↓ (redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$)).

2.5 LES e Aptidão Física

Considerando as alterações metabólicas e morfológicas mencionadas anteriormente em indivíduos com LES em uso prolongado de GCs, como a atrofia muscular com consequente diminuição da força, aumento da fadiga e redução capacidade funcional. Além da diminuição da aptidão física e as alterações no metabolismo dos lipídeos, desencadeando aumento da gordura visceral e aumento do risco cardiovascular são condições que, associadas as consequências da própria doença e dos efeitos adversos dos GCs geram barreias reais que comprometem esses indivíduos a manter um nível adequado de atividade física.

A inatividade física pode trazer várias consequências, incluindo risco aumentado para doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes tipo 2, complicações metabólicas, afetando qualidade do sono e função cognitiva, por exemplo (54,55). Essas consequências podem ser exacerbadas em pessoas com LES e que também estão fisicamente inativas, considerando os problemas mencionados acima para aptidão física e composição corporal que doenças como LES e uso prolongado de glicocorticoides podem trazer. Por isso, a atividade física pode ser muito relevante para essa população, mas as evidências disponíveis indicam que pessoas com LES não realizam em níveis suficientes de atividade física (13,56).

Usando um questionário de autorrelato validado para avaliação da atividade física, 60% dos pacientes com LES não atendem as recomendações de atividade física propostos pela OMS para saúde e 25% dos pacientes com LES gastaram mais de 6 h/dia no comportamento sedentário (11). Entretanto, a medição indireta da atividade física aferida por ferramentas de autorrelato, como questionários é constantemente acompanhada de vários vieses. Estudos mais recentes têm sido adotado medição direta baseada em dispositivo, como o acelerômetro, que reduzem a desvantagem de ferramentas de autorrelato que muitas vezes subestimam grosseiramente o tempo gasto em comportamento sedentário e atividade física leve (12,57).

Com esse objetivo, Legge et. al, (2017), realizaram o primeiro estudo a usar a acelerômetros para comparar diretamente atividade física habitual e comportamento sedentário entre pacientes com LES, pacientes com AR (artrite reumatóide) e participantes saudáveis. O estudo contou com 59 participantes incluídos na análise: 20 pacientes com LES, 19 pacientes com AR, e 20 controles saudáveis. Todos três grupos demonstraram alto

comportamento sedentário (média \pm DP tempo sedentário para todos os participantes: 10,1 \pm 1,3 horas/dia; 76,4% do tempo total de uso), enquanto pacientes com LES e AR demonstraram níveis significativamente mais baixos de atividade moderada a vigorosa do que os participantes do grupo controle saudável. Além disso, apenas 10% dos pacientes com LES e 15,8% dos pacientes com AR atenderam às diretrizes de atividade física proposta pela OMS (\geq 150 minutos/semana) em comparação com 45,0% dos controles saudáveis (58).

Em outro estudo de Legee et. al, (2020), com 100 participantes com LES, sendo 92% da amostra do sexo feminino, apenas 11% aderiram as recomendações da OMS (\geq 150 minutos/semana em sessões de \geq 10 minutos). E a realocação de 10 minutos do comportamento sedentário para atividade física moderada a vigorosa foi associada a menor pressão arterial sistólica (β = -2,15 mmHg; P = 0,01) e diastólica (β = -1,56 mmHg; P = 0,01) e menor estimativa de risco de doenças cardiovasculares em 10 anos (12).

Além da baixa frequência em atividade física e comportamento sedentário, a aptidão física da população com LES também é baixa. Em 1989, um dos primeiros estudos, surgiu com objetivo de avaliar a capacidade aeróbia através de um teste de tolerância ao esforço em cicloergômetro (n=23), e como resultado, as participantes apresentaram um desempenho de apenas 54% do máximo esperado para a idade, semelhante aos dados publicados de pacientes com AR no mesmo período (49).

Em estudo de Tench et. al, (2003), o objetivo era testar a eficácia de um programa de exercícios aeróbicos graduados no tratamento da fadiga no LES. E os dados de baseline no teste de capacidade cardiorrespiratória na esteira e média dos valores do VO₂máx de pico de acordo com a American Heart Association foi de “muito fraco” ou “fraca”, ou seja, a grande maioria das participantes da amostra tinham a capacidade cardiorrespiratória abaixo do recomendado para idade (59).

Mais recentemente, Haglo et. al (2022), com objetivo avaliar a força máxima em indivíduos com doenças reumáticas, observaram no baseline, que nível de aptidão geral dos participantes, juntamente com medidas da capacidade de produção de força muscular esquelética, revelaram que os participantes eram relativamente sedentários ($\dot{V} \text{O}_2\text{max}$, 30,0 \pm 5,4 mL \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹) e valores reduzidos na taxa e velocidade na produção de força, comprometendo diretamente a força muscular e a velocidade da contração dos músculos,

importante marcador para evitar efeitos deletérios com o processo de envelhecimento a longo prazo e maior fadiga muscular (47).

Considerando, a baixa aptidão física dos indivíduos com LES, quantidade de tempo inativo e a crescente evidência de que comportamento sedentário prolongado está associado a comprometimentos na saúde, independente do tempo gasto em atividade física moderada/vigorosa, são necessárias intervenções eficazes para melhorar a níveis de atividade física em pacientes com doenças reumáticas. Uma vez que, na população em geral, o aumento do tempo sedentário tem sido associado ao aumento do risco de diabetes tipo 2, DCV, infarto agudo do miocárdio (45). Dado o seu risco aumentado de DCV, são necessárias intervenções eficazes para melhorar os níveis de atividade física em indivíduos com LES (20,60).

2.6 Limitações dos estudos com LES

Levando em consideração, que as evidências científicas não apontam para uma piora no quadro da doença e que os estudos destacam melhorias na força, resistência muscular e capacidade aeróbia, o treinamento físico pode ser de extrema importância como um tratamento não farmacológico para melhora da atividade vida diária e qualidade de vida em indivíduos com LES. No entanto, existem muitos “buracos” na literatura que necessitam de uma melhor investigação para dar mais robustez às conclusões. Limitações importante da literatura supracitado incluem: alguns estudos não tinham grupo controle, outros não realizaram de maneira adequada monitoramento e supervisão das sessões de treinamento, alguns estudos não progrediram no volume e intensidade, variáveis fundamentais que necessitam de manipulação durante um processo de treinamento para gerar adaptações moleculares, fisiológicas e estruturais a médio e longo prazo (61).

Além disso, os estudos estão focados no LES em geral, e não especificamente em pessoas tomando glicocorticoides e com a doença em atividade elevada. Dessa maneira, a população deste estudo é única, porque as pacientes podem ter barreiras reais maiores pela atividade da doença e pelos efeitos adversos da pulsoterapia com GCs, ambas condições são oportunidades e desafios importantes para compreender o papel do exercício físico para fortalecer o atual tratamento dessa condição e fornecer opções terapêuticas adjuvantes não

apenas para indivíduos com LES, mas também diante de outras condições clínicas tratadas de forma semelhante.

2.7 Considerações para programas de treinamento para pessoas com LES em uso de pulsoterapia com glicocorticoides

Como discutido ao longo desta revisão, programas de treinamento físico podem ser de grande importância para pessoas com LES, e particularmente prescrita com tratamentos agressivos como pulsoterapia com GCs. Apesar disso, essa população tem características específicas que podem dificultar a implementação desses programas, e essas características específicas devem ser consideradas no desenvolvimento de programas de treinamento. Nas próximas seções, a literatura em que as considerações específicas do programa de treinamento a ser utilizado neste projeto será resumido, e uma justificativa teórica será fornecida. Fatores relevantes neste contexto incluem a locação de treinamento (estratégias convencionais versus treinamento em ambiente domiciliar): o tipo de treinamento (treinamento multimodal em circuito); variáveis do treinamento físico (seleção dos exercícios, ordem dos exercícios, número de exercícios, intervalo de descanso e controle da intensidade da sessão). As características específicas do programa são descritas em detalhe no método (Secção 3.4).

2.7.1 Estratégias Convencionais vs Treinamento em Ambiente Domiciliar

Historicamente, a prática de exercícios físicos sempre foi realizada em centros de treinamento, como ginásios, academias, clubes ou, ao ar livre. Uma vez que, o ambiente favorece a prática e esses ambientes facilitam a atividade de várias formas, entre elas o controle da intensidade pela carga em kg, número de séries, repetições, conforto articular das máquinas no treinamento de força ou por controle da distância, frequência cardíaca ou velocidade no treinamento aeróbio indoor e ao ar livre. Além da possibilidade da realização em grupo, ajudando a manter a motivação e a adesão. Entretanto, com as grandes mudanças na sociedade moderna e a crescente ascensão da tecnologia, levou ao aumento do comportamento sedentário e à inatividade física. Necessitando dessa forma, de novas

estratégias que tivessem como objetivo facilitar a prática da AF a nível populacional, contemplando indivíduos saudáveis, com doenças como o LES e comorbidades (56).

Dessa maneira, recentemente, a atividade física domiciliar emergiu como uma estratégia clínica e custo efetiva para aumentar os níveis de AF e melhorar a saúde geral em várias condições clínicas, como doenças cardiometabólicas, mulheres em tratamento de câncer (62), doença renal crônica, pacientes com doenças pulmonares, dor lombar crônica, bem como em idosos (63). A literatura recente também tem defendido o uso da atividade física como estratégia para manter os níveis de atividade física durante a pandemia de COVID-19, com foco especial em populações de risco como doenças reumáticas e cardiometabólicas (64–67).

A prática do exercício físico em ambiente domiciliar tem muitas vantagens, como por exemplo, não necessitando o deslocamento para um local ou centro de treinamento, o que facilita em relação a falta de tempo, pode ser realizado com o próprio peso corporal ou com alguns acessórios e equipamentos com baixo custo, necessita de pouco espaço e pode se beneficiar dos meios tecnológicos, como utilização de smartphones, aplicativos e vídeo chamada para a realização da sessão de treinamento. Além de ser mais uma forma de facilitar que as pessoas possam realizar as recomendações da OMS e obter os benefícios da prática regular do exercício físico (15,25).

Embora as evidências relatam que a prática regular de treinamento em ambiente domiciliar pode trazer benefícios e não agrava o quadro das doenças reumáticas (65), ainda existem muitas barreiras para essa modalidade de treinamento, como por exemplo, se o exercício é supervisionado ou não supervisionado, como controlar a intensidade e sobrecarga da sessão de treino, estratégias de motivação, aplicação dos exercícios levando em consideração o nível de condicionamento de cada indivíduo, progressão, etc. Além disso, outro ponto importante é a adesão ao programa. E nesse aspecto, de acordo com a metanálise de Pedroso et. al (2021), o objetivo foi descrever as características, principais achados, qualidade metodológica e taxa de adesão relatada nos estudos randomizados controlados existentes que forneceram informações sobre o impacto de programas de exercícios domiciliares em pessoas com doença renal crônica. Teve como conclusão que, o exercício domiciliar tem efeitos positivos no nível de condicionamento físico e na qualidade de vida

de pessoas com doença renal crônica, mas não podendo afirmar se exercício realizado em casa é melhor do que em centros (68).

Nesse contexto de adesão ao programa de treinamento físico, uma estratégia que se mostrou eficaz foi a de aconselhamento por telefones. Wu et. al (2018), realizaram um estudo randomizado, controlado e simples-cego com setenta e seis mulheres com LES que foram aleatoriamente designadas para os grupos de intervenção ou controle. O grupo de intervenção recebeu três sessões de aconselhamento de atividade física em 1, 4 e 8 semanas e três acompanhamentos por telefone ao longo de 13 semanas. As medidas de resultados, que incluem passos diários, fadiga, qualidade do sono e qualidade de vida, foram coletadas no início do programa, 8 e 12 semanas. Como resultados, estudo mostrou que os passos diários, a qualidade do sono e a vitalidade no grupo de intervenção melhoraram significativamente em comparação com os do grupo controle nas semanas 8 e 12. Concluindo que o aconselhamento de atividade física pode melhorar o nível de atividade física, na medida que a atividade física aumenta, as mulheres com lúpus eritematoso sistêmico se sentiram mais felizes (69).

Levando em consideração os pontos positivos e negativos do treinamento domiciliar e as características do LES, em conjunto com os efeitos dos GCs, essa estratégia parece ser muito viável para os indivíduos portadores da doença. Haja visto que, essa população, embora com a doença, não é uma condição limitante do ponto de vista social, pois possuem famílias, trabalham e têm ocupações pessoais. E, associado às condições da doença, podem ter um tempo escasso e motivação reduzida para se deslocar para um centro para realizar um programa de treinamento. Tendo em vista as características mencionadas acima, a estratégia para treinar em casa e os recursos tecnológicos, como smartphones, tablets e internet, facilitam um acompanhamento e monitoramento do exercício em tempo real, gerando uma estratégia que favorece o contato com o exercício físico estruturado em um ambiente agradável, aumento o nível de atividade física e promoção dos benefícios do exercício físico (70).

Entretanto, a organização de um programa de exercícios em ambiente domiciliar com acompanhamento de um profissional, necessita considerar alguns pontos, como: o controle das variáveis do treinamento, bem como os fatores de motivação e aderência ao programa, aconselhamento semanal sobre a importância de se manter ativo e, supervisão das sessões de

treino, a fim de, melhorar a consciência corporal, a condição física e promover os benefícios da prática regular da AF. Todos estes fatores foram tidos em consideração no desenvolvimento do programa de treino usado neste estudo. Do ponto de vista de controle da variável e intensidade do treinamento em ambiente domiciliar e as recomendações para o treinamento multimodal em circuito é teoricamente, uma estratégia eficaz para ser realizada, pela sua característica de estimular exercícios de fortalecimento e aptidão cardiorrespiratória, sobretudo na forma de circuito envolvendo os membros, superior e inferior e, a integração de todo o corpo, estimulando a força e a capacidade cardiorrespiratória em conjunto (71).

2.7.2 Treinamento Multimodal em Circuito

Muitas diretrizes para atividade física e exercício publicadas por associações internacionais recomendam o uso de treinamento multimodal, para encorajar um aumento na força máxima e, juntamente com aumento da aptidão cardiorrespiratória e a melhoria da composição corporal. Esta abordagem mais holística pode proporcionar benefícios gerais à saúde na população jovem até idosa, bem como para a melhoria da qualidade de vida em pacientes com diferentes patologias, como doenças reumáticas, câncer, doenças renais, diabetes, entre outras (31,72).

Nesse contexto, considerando as características do LES em *flare*, com o uso de GCs de maneira contínua, incluindo a PTGC e as vantagens do treinamento em ambiente domiciliar, o treinamento multimodal em circuito é um sistema de exercícios físicos que incorpora elevada variedade de movimentos com o objetivo de melhorar a aptidão física, como por exemplo, resistência aeróbia, força, flexibilidade e composição corporal. Essa estratégia de treinamento envolve grande quantidade e diversidade de massa muscular, com exercícios multiplanares e com padrões variados de movimento, com sessões estruturadas e organizadas para conter estímulos de força muscular, potência e estímulos intervalados de alta intensidade. Em geral, os exercícios são realizados em velocidade baixa (<60% de uma repetição máxima (1-RM)), cargas moderadas (60–80% 1-RM) ou altas (>80% 1-RM), com alto número de repetições (12–15) ou inferior (<12) ou usando um período de tempo definido (por exemplo, 30 s), e com um descanso muito curto período entre os exercícios (por

exemplo, 30 s), como é o caso do presente estudo, onde vamos usar a relação de esforço:pausa. (73,74).

Em uma revisão sistemática com meta-análise de 2021, teve como objetivo avaliar o efeito do treinamento em circuito na composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e força em adultos saudáveis. Um objetivo secundário também foi analisar quais características e dosagem do treinamento tiveram maior efeito no variáveis analisadas. O principal achado foi que o treinamento em circuito resulta em redução significativa na massa gorda (média de 4,3%), aumento da massa muscular (média de 1,9%) e a força superior e inferior (média de 20,0 e 23,0%, respectivamente). Além disso, a TC melhorou a aptidão cardiorrespiratória, ou seja, VO₂máx (média de 6,3%), desempenho aeróbico (média de 2,6%) e velocidade ou potência aeróbica máxima (média 0,3%). Por outro lado, apenas a magnitude do desempenho de força parece ser influenciada pelo treinamento, ou seja, número de sessões e frequência e pelas características dos participantes, ou seja, nível e experiência de treinamento. Além disso, a magnitude da mudança na massa gorda (%) é afetada pela intensidade do treinamento e pelo descanso entre os exercícios. E o TC aumenta a aptidão cardiorrespiratória independente das características de treinamento e da população de treinamento utilizada nos estudos (72).

Essa estratégia de treinamento, também mostrou ser eficiente com a utilização do próprio peso corporal (75) ou com poucos acessórios em ambiente domiciliar e hospitalar em indivíduos de meia-idade sedentárias e idosos (76), em outras patologias, como DPOC (77), esclerose múltipla (78), diabetes (79), entre outras condições.

2.8 Justificação específica para o estudo e abordagem.

Considerando as condições mencionadas acima, no que diz respeito a doença em si, o tratamento, comportamento sedentário e nível de aptidão física dos indivíduos com LES, a estratégia de treinamento multimodal em circuito mostrou-se ser muito interessante e a mais condizente com as características da população com LES submetidas a PTCG, como relatada nas seções **2.5, 2.6 e 2.7**.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo se insere em um projeto mais amplo de pesquisa intitulado *Exercise and Nutrition Recommendations for Individuals taking Glucocorticoids* (ENRG), atualmente em andamento, com a participação ativa de voluntários na intervenção. No escopo deste projeto de mestrado, o objetivo foi realizar uma análise dos dados iniciais de todos os participantes inscritos até o momento, bem como avaliar a eficácia da intervenção em um grupo de 15 participantes que concluíram todas as fases estipuladas. O protocolo do estudo foi registrado e publicado (106). O estudo completo continua em recrutamento, e interpretações finais serão feitas apenas na conclusão do estudo completo.

3.1 Delineamento experimental

Foi utilizado delineamento de estudo clínico longitudinal randomizado, controlado e com grupos paralelos com mulheres não menopausadas com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) atendidas no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Durante a consulta ambulatorial e diante da indicação de PTGC pelo médico responsável, os objetivos e as intervenções do estudo foram explicados aos pacientes pelo profissional presente. Um folheto contendo informações básicas acerca do estudo foi fornecido (Apêndice A) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi também entregue para as participantes que desejem conhecer os detalhes do estudo. O médico presente realizou a triagem das participantes para determinar a elegibilidade de sua participação.

As participantes elegíveis foram posteriormente distribuídas aleatoriamente nos grupos controle (CON = tratamento usual) ou grupo intervenção (EX = tratamento usual e treinamento físico). O processo de randomização foi feito usando uma alocação de 1:1 em blocos de 4, através de um software online (www.sealedenvelope.com). O grupo CON foi submetido ao tratamento usual, que consistiu na pulsoterapia padrão com GCs (metilprednisolona) com duração de três dias (descrita em detalhes abaixo), juntamente da suplementação de cálcio, de vitamina D e de aconselhamento nutricional. Esse procedimento faz parte da rotina ambulatorial dos pacientes e foi realizado após prescrição médica. O grupo

EX foi submetido ao mesmo tratamento usual, mas também ao programa de treinamento físico, composto por 2 sessões supervisionadas de treinamento por semana por um período de 6 meses.

O programa de treinamento começou aproximadamente depois de 3 semanas de recuperação pós-tratamento e foi realizado no ambiente domiciliar. Antes do começo da intervenção todas as participantes (CON e EX) foram submetidas aos testes de força muscular máxima, testes funcionais, avaliação da composição corporal por DEXA e potência aeróbica máxima. O objetivo desses testes foi avaliar as capacidades de *baseline* das participantes. O protocolo para cada um desses testes está descrito abaixo, juntamente com o momento exato no qual cada teste será realizado. Para monitorar fatores que podem influenciar a resposta à intervenção, a ingestão alimentar foi analisada através de recordatórios alimentares de 24 horas em 3 dias diferentes não consecutivos e de questionário de frequência alimentar, enquanto que o nível habitual de atividade física através do Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Activity Questionnaire – IPAQ* (80)). A ilustração abaixo resume o delineamento experimental do presente projeto (Figura 4).

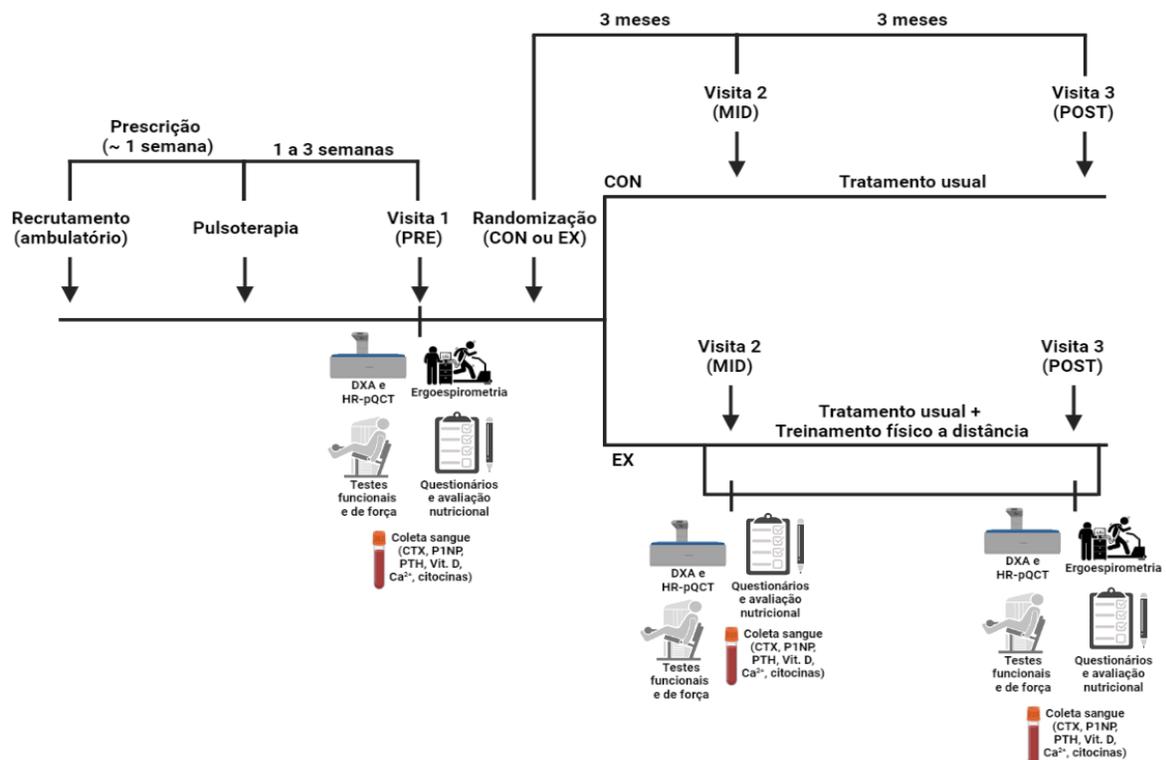


Figura 4. Delineamento experimental do estudo.

3.2 Participantes

Foram selecionadas mulheres não menopausadas com idade entre 18 e 45 anos que se encaixem nos critérios estabelecidos para lúpus eritematoso sistêmico (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics* – SLICC (35), que teve indicação ao tratamento de pulsoterapia com glicocorticoides e possuíssem acesso à internet e à um dispositivo que permitisse o acompanhamento das aulas de maneira remota (celular, notebook, computador) e que aceitou realizar um programa estruturado de treinamento físico. As participantes não foram selecionadas caso não cumprisse aos critérios de SLICC (24) ou caso tivessem alguma condição de saúde física, mental, neurológica ou acometimento musculoesquelético que fosse um impedimento para o treinamento físico, condições reumáticas secundárias (como a síndrome de Sjogren, síndrome antifosfolípide e quadros de overlaps de doenças reumáticas) ou utilizar medicamentos que alterem o metabolismo ósseo, como bifosfonatos e denosumab. Além disso, participantes foram excluídas caso estivessem participando atualmente de algum programa estruturado de exercícios, ou caso tenham participado de um programa estruturado de exercícios nos 6 meses anteriores do estudo. (definido como a execução de pelo o menos 2 sessões planejadas por semana de exercício físico) ou possuir baixa massa óssea (Z -score $< - 3$) ou apresentar fraturas no momento do recrutamento.

A elegibilidade para participar do estudo foi determinada através do preenchimento do Questionário de Prontidão para Atividade Física para Todos (*Physical Activity Readiness Questionnaire for Everyone* – PAR-Q+ (81) seguida da liberação médica para o treinamento físico fornecida pelo médico responsável. No momento da indicação médica, as participantes receberam um folheto informativo juntamente do TCLE e foram convidadas a participar do estudo caso tivessem interesse. As mesmas tinham a liberdade de realizar perguntas e todas as dúvidas foram esclarecidas antes da assinatura do consentimento escrito para participação do estudo. O presente estudo recebeu a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa no dia 8 de junho de 2020 (CAPPesq, CAAE: 33938920.0.0000.0068), e está registrado na base de dados de ensaios clínicos clinicaltrials.org (NCT05090189), registrado em 10 de setembro de 2021.

3.3 Protocolo de tratamento usual e com pulsoterapia

O protocolo de tratamento usual não foi afetado pelo estudo e protocolo de tratamento seguiu o procedimento padrão já adotado pelo ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, sendo:

- Pulsoterapia com metilprednisolona (MP) 500mg a 1000mg i.v. por dia, durante 3 dias, seguida de prednisona v.o. (1mg/kg/dia), com redução subsequente (a cada 4 semanas) de 10mg até alcançar dose de 10mg por dia, que será mantida até o sexto mês de tratamento. A partir do sétimo mês, será reduzido 2,5mg da dose diária a cada 2 semanas até suspensão da prednisona;
- Em conjunto com o corticoide, será incluído imunossupressor sistêmico, decidido pelo médico assistente discutiador, podendo ser Ciclofosfamida i.v. (protocolo NIH), Azatioprina (2-3mg/kg/dia) ou Micofenolato de mofetila (3g/dia);
- Todos os pacientes irão receber: Carbonato de cálcio (500mg de cálcio elementar, 1 vez ao dia), orientação de dieta rica em leite e derivados (2-3 porções/dia) e vitamina D (Colecalciferol, 7000UI/semana).

3.4 Programa de Treinamento Físico

O protocolo de treinamento físico foi elaborado de acordo com as informações descritas na revisão (72), supervisionado de 24 semanas, baseado em um programa progressivo de média-alta intensidade e foi realizado em ambiente domiciliar, com monitoramento e orientação virtual (65). A intervenção teve como objetivo aumentar a força muscular, atenuar o ganho de tecido adiposo associado à PTGC e estimular a melhora do sistema cardiorrespiratório através do método de circuito multimodal (72). O programa foi realizado 2 vezes na semana (48 sessões no total), sendo composto por exercícios que envolvam grandes grupos musculares e que sejam de fácil aprendizagem e execução, com aumento progressivo no volume e intensidade a cada mês. Mais detalhes do programa completo com os exercícios, volume e controle da intensidade no Apêndice C. As sessões tiveram duração de aproximadamente 40-45 minutos, sendo 5 min aquecimento; 35 min de

exercícios que envolvam grandes grupos musculares e o uso do peso do próprio corpo e que tenham transferência para atividades do dia a dia e 5 minutos de alongamento.

Nas primeiras semanas do programa, o mesmo teve como foco exercícios com baixo impacto e movimentos básicos como um período de familiarização. O objetivo dessas semanas será o aprendizado das técnicas de execução corretas e o desenvolvimento de força básica. O programa progrediu gradualmente até atingir volume e intensidades mais altas, incluindo exercícios com maior impacto. As pacientes foram devidamente instruídas por um profissional de Educação Física para a realização dos exercícios, além de receberem todas as instruções numa cartilha (Apêndice B) e vídeo. Ainda, as participantes foram encorajadas a incorporarem momentos de atividades físicas não estruturadas e redução do tempo sedentário em suas rotinas, com recomendações fornecidas pelos treinadores com base na preferência de cada indivíduo. O tipo específico de atividade física foi escolhido dependendo da preferência pessoal e situação de cada paciente, como aumento do caminhar para ir ao trabalho, descer em uma estação de trem ou ponto de ônibus antes, optar por escadas ao invés de elevador, andar de bicicleta (se disponível) ou qualquer atividade que tenha quebra do comportamento sedentário. No caso da não realização de quaisquer uma dessas sessões de treinamento, as razões para tal foram registradas e documentadas, e quaisquer efeitos adversos ou sinais e sintomas relacionados ao treinamento também foram documentados, incluindo sensações de fadiga geral, dor em tecidos moles, lesões ou outros agravos. Abaixo a tabela 2, explica os objetivos gerais de cada bloco e as progressões.

Tabela 2. Estrutura do programa de treinamento físico com seus respectivos objetivos, volume e intensidade de treinamento de cada bloco.

Blocos	Objetivos	Volume de Treinamento	Intensidade do Treinamento (Borg)
Bloco 1 (Semanas 1 – 4)	Aprender movimentos e exercícios básicos; Melhorar a coordenação corporal; Estimular aumento da força básica.	2-3 séries 30 segundos em cada exercício 6 exercícios Sem exercícios de impacto	4-5

Bloco 2 (Semanas 5 – 8)	Aumentar o volume de treino; Incluir exercícios de baixo impacto.	3 séries 8 exercícios divididos em 2 partes 30 segundos cada exercício com intervalo de 2 minutos após os 4 exercícios de cada parte 1 exercício de impacto	5-6
Blocos 3 (Semanas 9 – 12)	Progressão da complexidade do exercício; Aumentar a capacidade cardiorrespiratória; Manter os exercícios de baixo impacto.	3 séries de cada parte 9 exercícios divididos em 2 partes 30 segundos cada exercício 2 exercícios de impacto	6-7
Blocos 4 (Semanas 13 – 16)	Aumentar a força muscular; Aumentar a intensidade dos exercícios de impacto.	2-3 séries de cada parte 11 exercícios divididos em 3 partes 45 segundos cada exercício 3 exercícios de impacto	7-8
Blocos 5 (Semanas 17 – 20)	Aumentar o volume de treino para estimular a capacidade cardiorrespiratória e a potência muscular; Manter exercícios de alto impacto.	2-3 séries cada parte 9 exercícios divididos em 3 partes 20 segundos cada exercício 6 exercícios de impacto	8-9
Blocos 6 (Semanas 21 – 24)	Manter os objetivos do bloco 5;	3 séries cada parte 9 exercícios divididos em 3 partes	9

Aumentar o volume 30 segundos cada exercício dos exercícios de 6 exercícios de impacto impacto.

3.4.1 Entrega do programa de Treinamento

A decisão de utilizar uma intervenção em ambiente domiciliar, ao invés de uma intervenção realizada no centro de pesquisa (center-based) foi feita levando em consideração questões de segurança e logística. A PTGC é um procedimento invasivo e desafiador, e eventos adversos imediatos como fadiga, náuseas, enjoos são comuns. Além disso, pacientes com LES neste contexto necessitam de visitas repetidas ao hospital para consultas ou infusão de outras medicações, como os imunossuppressores sistêmicos. Dessa maneira, uma intervenção que necessite de duas visitas por semana ao hospital para a realização das sessões de treinamento seria pouco viável. Ainda, o risco imposto pela pandemia da Sars-coV-2 (mais relevante no início do projeto em 2021) foi levado em conta, e uma intervenção realizada em ambiente domiciliar foi considerada mais segura, principalmente com os pacientes imunossuprimidos. Além de ser de mais segurança e viável, a mesma se mostra benéfica nos desfechos estudados, sua recomendação e aplicação em outros pacientes é abrangente. Dada que essa modalidade de treinamento não exige de muitos recursos, mas explora o próprio corpo e poucos acessórios (colchonete e faixas elásticas, neste estudo), se comparada a uma intervenção realizada em um ambiente de academia ou box de treinamento, por exemplo.

Os principais pontos negativos das intervenções home-based foram aqueles relacionados à falta de supervisão direta (presencial), que poderiam acarretar na redução ou dificuldade na progressão da intensidade, correção da técnica de movimentos apropriados e que não aumente os riscos de lesão. Para lidar com esses desafios, a presença e observação constante de um profissional de Educação Física durante as sessões. Além disso, foram fornecidos vídeos explicativos da execução adequada dos exercícios nos blocos que se encontram.

3.4.2 Monitoramento e Adesão

Um ponto importante para intervenções com exercícios, sobretudo as realizadas em ambiente domiciliar, é a adesão. Embora a manutenção de níveis adequados de adesão nessa população específica seja desafiadora, principalmente em ambiente domiciliar, as pacientes foram constantemente motivadas a se manterem ativas no programa e foi mantido um excelente nível de comunicação entre os integrantes da equipe de estudo e as participantes. Para o monitoramento da adesão, os profissionais de Educação Física foram responsáveis por registrar, após cada sessão, o desempenho da paciente no treino, assim como o tempo total do treino, percepção subjetiva de esforço (escala de BORG 0-10) na sessão, que é a média da percepção de cada bloco do exercício. E, registro de possíveis intercorrências durante as sessões, dores musculares ou articulares, ausência no treino ou mesmo lesão. No caso de perda de sessões de treino, foi realizado o contato para o reagendamento de uma nova sessão, a fim de repor as sessões e manter a maior adesão possível ao programa.

3.4.3 Controle da Intensidade da Sessão de Treino

Como ferramenta para o controle da intensidade da sessão utilizamos a escala de percepção subjetiva de esforço (PSE) modificada ou escala de Borg (Figura 4) validada pela ciência e com alta reprodutibilidade em diversos estudos e desfechos (82,83). Ao final de cada bloco do circuito, foi anotada qual foi a PSE do bloco e, ao final, foi feito o cálculo da média de cada bloco e a mesma foi considerada a PSE da sessão.

ESCALA DE BORG ADAPTADA - (VIVACQUA, 1992)		
Nível de intensidade	Condição de Esforço	Frequência Cardíaca
		60
0	Repouso	70
		80
1		90
2	muito leve	100
3		110
4		115
5	leve	120
6	moderado	130
7		140
8		160
9	Intenso	180
10	Exaustivo	200

Figura 5. Escala de Percepção Subjetiva de Esforço. BORG RPE foi a primeira a ser desenvolvida baseada na frequência cardíaca, onde o número 6 refere-se a aproximadamente 60 bpm (batimentos por minuto) e 20, 200 bpm ou % da frequência cardíaca máxima. A lado, a escala de Borg modificada (VIVACQUA, 1992), com categorias de proporção para facilitar o entendimento e praticidade. A escala modificada é a utilizada em nosso programa. (Borg GA, 1982).

3.5 Benefícios e Riscos de participação neste estudo

As pacientes que optaram em fazer parte do presente estudo tiveram diversos benefícios. Todas as participantes receberam a possibilidade de realizar uma bateria de testes relacionados a saúde cardiorrespiratória e musculoesquelética e receberam um relatório detalhado. Também tiveram acesso a aconselhamento nutricional direcionado à sua condição clínica que foi fornecido por nutricionistas treinados. As participantes que estiveram no grupo exercício tiveram acesso a um programa de treinamento personalizado e duas sessões de treinamento supervisionado por um educador físico semanalmente. Ainda, de forma mais

ampla, os benefícios da participação nesse estudo se estenderam além das participantes, tendo em vista que os dados gerados pelo presente estudo estão sendo utilizadas na criação de novos tratamentos baseados na mudança do estilo de vida que potencialmente beneficiarão indivíduos expostos à TGC.

Assim como em qualquer estudo que envolva um programa de treinamento, existe um pequeno risco de lesão ou de outros eventos adversos durante a sessão de treinamento. Todos os esforços possíveis foram tomados para evitar tais eventos e todas as sessões de treinamento foram supervisionadas por educador físico, sempre visando a técnica de execução correta e progressão individualizada, garantindo dessa forma que as participantes não realizassem nenhum exercício além da sua capacidade.

3.6 Protocolos

Para a realização dos testes, as pacientes receberam algumas informações para garantir a padronização dos testes, incluindo orientações sobre a ingestão de álcool no dia anterior aos testes, manter as práticas típicas da dieta, dormir bem e hidratar-se adequadamente. Abaixo segue os testes e as suas descrições. Os mesmos serão realizados em duas visitas ao HC e organizados de acordo com o fluxo de testes dos laboratórios. Para o exame de sangue que será realizado em jejum, as pacientes receberam um lanche (composto por suco e bolachas), para poder prosseguir com os demais testes.

3.6.1 Teste ergoespirométrico

A avaliação da potência aeróbia máxima foi realizada no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) da Faculdade de Medicina da USP e será realizada por meio da medida direta do pico de consumo de oxigênio (VO_{2pico}) durante o teste ergoespirométrico, realizado em esteira rolante (Centurion, 200, Micromed). O protocolo utilizado foi de rampa (ver Anexo 1), com aumento constante (minuto-a-minuto) na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação). Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com

12 derivações simultâneas. O consumo de O₂ foi avaliado através de um sistema de sensor que permite a mensuração da ventilação pulmonar (VE) a cada expiração (Metalyzer modelo III b/ breath- by- breath). Os limiares metabólicos [primeiro ponto de inflexão do consumo de oxigênio em relação a atividade, i.e. Limiar ventilatório 1, Limiar aeróbio (La) e o segundo ponto de inflexão do consumo de O₂, i.e. limiar ventilatório 2, ponto de compensação respiratório foram determinados por um único avaliador experiente. O VO₂pico foi considerado como os valores médios dos últimos 30 segundos de esforço . O teste foi considerado máximo quando dois dos quatro critérios a seguir foram atendidos: (1) platô na incidência de VO₂; (2) relação de troca respiratória acima de 1,10; (3) frequência cardíaca superior a 90% do máximo previsto para a idade; (4) esforço percebido ≥ 17 (84). O teste ergoespirométrico será realizado nos momentos do PRE e POST. Os protocolos utilizados no estudo estão no Apêndice 8.4.

3.6.2 Força Muscular Máxima Dinâmica e Isométrica

A força muscular dinâmica máxima foi avaliada no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) da Faculdade de Medicina da USP a partir do teste de uma repetição máxima (1-RM) nos equipamentos cadeira extensora e supino reto (NakaGym, São Paulo, Brasil) conforme as orientações da *American Society of Exercise Physiologists* (85). As pacientes realizaram um aquecimento específico composto por duas séries intervaladas por dois minutos. Na primeira série de aquecimento serão executadas oito repetições com 50% do 1-RM estimado e na segunda série três repetições com 70% do 1-RM estimado. Em seguida, as pacientes terão até cinco tentativas, com intervalos de 3 minutos entre elas, para atingir a 1-RM. A carga de 1-RM será considerada como aquela em que a paciente levantar a maior carga possível com uma amplitude completa de movimento e técnica adequada, apresentando também um coeficiente de variação menor que 5% em relação à carga obtida na sessão precedente. Encorajamento verbal foi fornecido e as sessões de testes foram realizadas por um pesquisador experiente. Os indivíduos foram instruídos a respirar normalmente durante os testes de força e a evitar a realização da manobra de Valsalva. A força isométrica também foi avaliada por meio de um dinamômetro de preensão manual (Takei Scientific Instruments Co., Ltd, Tóquio, Japão). Os pacientes foram orientados a segurar o dinamômetro com a mão dominante, em pé, com os braços ao lado do

corpo e os cotovelos totalmente estendidos, e a apertar com força máxima (86). Os testes de força foram realizados nos momentos do PRE, MID e POST.

3.6.3 Capacidade Muscular Funcional

A funcionalidade muscular das participantes foi avaliada por meio dos testes de “sentar e levantar” (*timed-stands test*) (87,88) e “levantar e ir” (*timed-up-and-go*) (89) Todos as pacientes realizaram uma sessão de familiarização antes da realização dos testes. Para o teste de “sentar e levantar”, a paciente iniciou o teste na posição sentada em uma cadeira com os braços cruzados à frente do tronco. Em seguida, a paciente foi instruída a levantar e sentar na cadeira, sem o auxílio das mãos, o maior número de vezes ao longo de 30 segundos. As pacientes realizaram 2 tentativas e o maior número de repetições realizadas foi o valor considerado. Um intervalo de 60 segundos foi dado entre as tentativas. No teste de “levantar e ir” foi mensurado o tempo necessário para que o paciente se levante de uma cadeira (~45 cm de altura) sem auxílio das mãos, ande 3 metros e retorne para a cadeira. A paciente foi orientada a realizar o percurso no menor tempo possível. Três tentativas foram realizadas e a tentativa executada no menor tempo foi a considerada. Um intervalo de 60 segundos será utilizado entre as tentativas. Os indivíduos foram encorajados verbalmente durante a realização de todas as tentativas em ambos os testes. Esses testes de funcionalidade foram realizados nos momentos PRE, MID e POST.

3.6.4 Medidas Antropométricas e Absorciometria por raios-x com dupla energia

O peso corporal foi avaliado em balança digital calibrada e a altura em estadiômetro, a partir do qual foi calculado o IMC a partir da fórmula massa corporal (kg)/altura (m)². Todos os participantes foram submetidos a uma absorciometria de raios X de dupla energia de corpo inteiro (90) (DXA; Hologic QDR4500®, Hologic, Inc., Bedford, MA, EUA) para quantificar a gordura e a massa magra usando o software Hologic APEX™. A massa magra apendicular (MMA) foi calculada somando a massa magra dos quatro membros. Todas as medições DXA foram realizadas pelo mesmo técnico treinado. A circunferência da cintura foi medida com fita plástica posicionada entre a margem inferior das costelas e a margem

superior da crista ilíaca. A circunferência do quadril foi medida com uma fita plástica posicionada abaixo dos quadris, na parte mais larga das nádegas. A relação cintura/estatura² foi calculada e relatada (91).

3.6.5 Análise da ingestão dietética

A ingestão nutricional foi registrada por meio de três recordatórios alimentares de 24 horas não consecutivos, incluindo um coletado no final de semana. Esses recordatórios alimentares foram realizados por nutricionistas treinados seguindo um procedimento padronizado, pessoalmente ou por telefone. A energia total, macro e micronutrientes foram calculados utilizando o software nutricional Dietbox (Dietbox.me, Porto Alegre, Brasil). Além disso, os alimentos foram categorizados usando o sistema de classificação Nova (92) com base no seu nível de processamento (ou seja, ingredientes não processados ou minimamente processados, alimentos processados, alimentos ultraprocessados e ingredientes culinários). Posteriormente, foi calculada a contribuição relativa do consumo de energia de cada nível de processamento. As variáveis de ingestão nutricional (por exemplo, macro e micronutrientes) foram comparadas com as Ingestões Dietéticas Recomendadas (93). As contribuições energéticas para cada uma das categorias Nova foram comparadas com uma pesquisa recente sobre padrões alimentares da população brasileira em geral (94). Essa avaliação foi realizada somente no momento PRE.

3.6.6 Análise estatística

Para a análise de dados quantitativos, foram utilizados modelos mistos para medidas repetidas. Estes modelos consideraram os desfechos de interesse (como capacidade cardiorrespiratória e desempenho nos testes físicos) como variáveis dependentes; o grupo (*i.e.*, intervenção e controle) e o tempo (*i.e.*, PRE, MID e POST) como fatores fixos, tendo sido incluída também uma interação entre grupo e tempo no modelo; e sujeitos como fatores aleatórios. Todas as análises foram conduzidas de acordo com o princípio da intenção de tratamento. Tabelas e visualizações de dados utilizaram mediana e intervalo interquartil (IQR) para a apresentação de dados brutos. Resultados dos modelos estatísticos foram apresentados a partir do valor de F para a interação entre tempo e grupo e seu respectivo p-

valor. Quando uma interação significativa foi observada, testes de Tukey foram utilizados para verificar diferenças individuais entre os grupos e tempos. Nesses casos, também foi calculada a diferença média entre a comparação desejada, juntamente do intervalo de confiança de 95%. O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5%.

4. RESULTADOS

No contexto do projeto ENRG, o objetivo foi analisar os dados preliminares de todos os participantes inscritos até o momento, além de avaliar a eficácia da intervenção em um grupo de 15 participantes que concluíram todas as fases. O estudo segue em andamento, com novos participantes sendo recrutados, e conclusões definitivas serão formuladas somente ao término completo da pesquisa.

4.1 Características da amostra

Cento e oitenta e dois pacientes com LES foram selecionados para o estudo, dos quais 26 participaram do presente estudo. Alguns deles não completaram todos os testes e detalhes completos sobre o processo de recrutamento de participantes e os números totais disponíveis para cada resultado são apresentados na Figura 6. Os participantes tinham idade média de 31 ± 9 anos e IMC de $24,8 \pm 5$. Os participantes tinham uma classificação SLEDAI média de $7,8 \pm 5$, indicando atividade elevada da doença (95). A dose média de pulsoterapia com glicocorticóide foi de 1.548 ± 812 mg de metilprednisolona. De toda a amostra, 23 (85%) participantes tinham comorbidades diagnosticadas, sendo hipertensão arterial ($n = 6$, 26%), hipotireoidismo ($n = 5$, 19%), depressão ($n = 4$, 15%), ansiedade ($n = 3$, 12%), obesidade ($n = 2$, 8%), epilepsia ($n = 1$, 4%), DRGE ($n = 1$, 4%) e doença celíaca ($n = 1$, 4%). Os participantes também relataram o uso de uma ampla gama de medicamentos prescritos, sendo os mais comuns prednisona (100%) e vitamina D (100%), seguidos de hidroxicloroquina (88%), omeprazol (50%), micofenolato de mofetil (42%), enalapril (38%), azatioprina (26%) e vários outros medicamentos utilizados por menos de 20% da amostra.

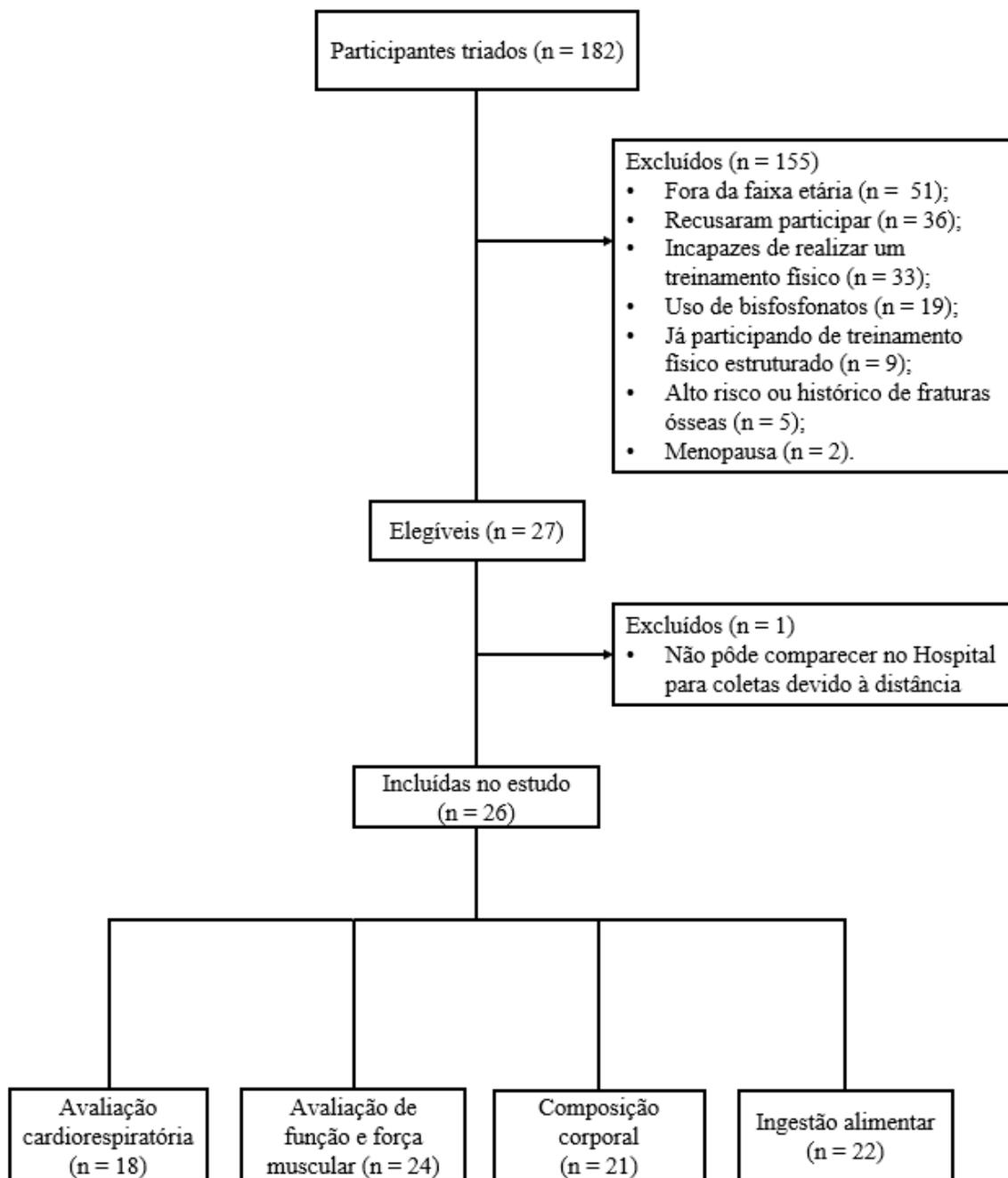


Figura 6. Fluxograma do Estudo

Tabela 3. Características das Participantes.

	Média (DP)	Varição
Idade (anos)	31 (9)	18, 44
Peso Corporal (kg)	64 (13)	40, 92
Altura (cm)	160.9 (4.2)	150.0, 169.0
IMC (kg/m ²)	24.8 (5.0)	14.8, 36.3
SLEDAI	7.8 (5.0)	0.0, 20.0
Dose de Pulsoterapia (mg)	1,548 (812)	500, 3,000
Dose de Prednisona (mg)	24 (16)	5, 60
Etnia		Count (%)
Asiático		1 (3.8%)
Negro		11 (42%)
Branco		14 (54%)
Status de Trabalho		
Não Empregado		11 (42%)
Empregado		15 (58%)
Classificação IPAQ		
Baixo		14 (54%)
Moderado		8 (31%)
Alto		4 (15%)

4.2 Aptidão Cardiorrespiratória

O VO₂pico médio foi de 23,9 ml·kg·min⁻¹ (IC 95% 21,9 - 25,9) (Figura 7). De acordo com a Classificação Brasileira de Aptidão Cardiorrespiratória, que leva em consideração sexo e idade (96), 15% dos participantes foram classificados com aptidão cardiorrespiratória muito baixa, 77% (n = 20) como baixa e 8% como regular. Adicionalmente, de acordo com a mesma classificação, 96% da amostra apresentava capacidade aeróbia compatível com um estilo de vida sedentário.

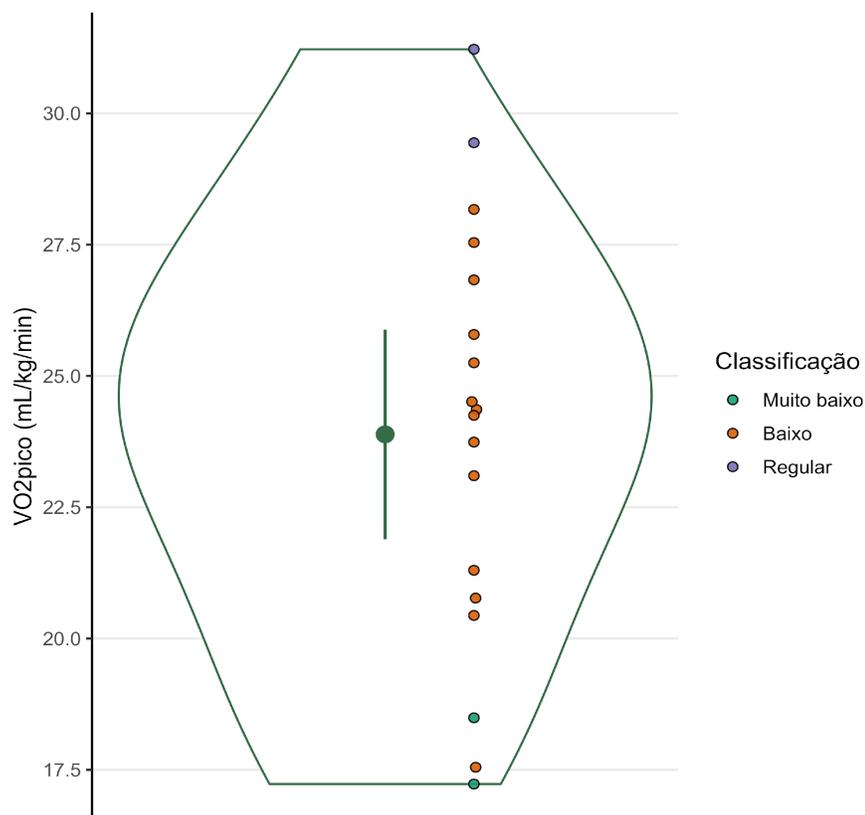


Figure 7. VO₂pico distribuição e classificação

4.3 Força e função muscular

Os resultados dos testes de força (supino reto, extensão de pernas e prensão manual) e funcionais (sentar e levantar e cronometrar e andar) estão descritos na Tabela 4. A força de prensão foi baixa para a maioria dos participantes, com 33% abaixo do 10º. percentil, 25% abaixo do percentil 25, 25% abaixo do percentil 50, 12,5% abaixo do percentil 75 e 4% abaixo do percentil 90, de acordo com dados normativos estratificados por idade e sexo de 12 estudos realizados em populações britânicas (97). De acordo com a classificação ACSM para força de membros superiores, avaliada através do exercício supino reto e considerando sexo e idade através da relação entre peso levantado e peso corporal, 87,5% da amostra foi classificada como “muito ruim” e 12,5% como “ruim”. , indicando uma redução significativa na força muscular da parte superior do corpo (98). A força de extensão das pernas da amostra foi, em média, 16% menor em comparação com mulheres jovens e saudáveis (99). Porém,

96% da amostra apresentou valores dentro da faixa recomendada para a idade na conversão de kg para Nm (88). O valor médio do teste funcional Time Stands na amostra foi de 13.04 (± 3.13), com 87% da amostra com resultados abaixo dos valores de referência, indicando redução da força dos membros inferiores na amostra (91). No teste TUG a média foi de 6.62 (± 0.74) segundos. Embora a média tenha sido elevada, apenas um indivíduo da amostra apresentou valor acima dos valores normativos de referência para idade e sexo, não indicando redução da agilidade funcional (89).

Tabela 4. Resumo dos dados de força muscular e testes funcionais

	Média (DP)	Variação	95% CI
Teste de Sentar e Levantar (repetições)	13.04 (3.13)	6.00, 19.00	11.79, 14.29
TUG (segundos)	6.62 (0.74)	5.09, 8.30	6.33, 6.92
Hand Grip (Kg)	26.3 (6.6)	12.5, 39.5	23.6, 28.9
1RM Supino Reto (Kg)	23.0 (6.7)	6.0, 36.0	20.3, 25.7
1RM Cadeira Extensora (Kg)	48 (17)	15, 85	41, 55

4.4 Composição Corporal

Os dados de composição corporal são relatados na Tabela 5. A heterogeneidade substancial foi aparente para todos os resultados. O IMC médio do grupo estava dentro da normalidade ($24,8 \pm 5$), mas o percentual médio de gordura corporal foi elevado ($38 \pm 8\%$), com 72% da amostra excedendo os valores de referência baseados em idade e sexo (90). As circunferências do quadril e da cintura superaram as recomendações da OMS, com médias de 83 ± 12 cm e 98 ± 12 cm, respectivamente (100). O índice de massa gorda (IMG) foi de $8,05$ kg/m², e a gordura visceral estava elevada em grande parte da amostra, com 24% no percentil 25, 33% no percentil 50 e 43% acima do percentil 75 (101). A relação cintura/estatura apresentou valor médio de 0,53, indicando excesso de peso e aumento da adiposidade central em 80% da amostra (91). O índice de massa magra apendicular (massa apendicular/altura) foi de $6,23$ kg/m², com 67% da amostra acima do valor recomendado para idade e sexo (90) e 81% acima do valor recomendado de $5,5$ kg/m² (102)

Tabela 5. Resumo da Composição Corporal

	Média (DP)	Variação	95% IC
Circunferência da Cintura (cm)	83 (12)	65, 100	77, 90
Circunferência do Quadril(cm)	98 (12)	77, 120	91, 104
Razão Cintura/Altura ²	0.53 (0.11)	0.40, 0.83	0.48, 0.59
Massa de Gordura (Kg)	23 (9)	11, 40	19, 27
Percentual de Gordura (%)	38 (8)	20, 50	35, 42
Tecido Adiposo Visceral (g)	544 (396)	80, 1,644	375, 714
Massa Magra (kg)	36.5 (4.9)	27.7, 46.5	34.4, 38.6
Massa Magra Apendicular (Kg)	16.21 (2.77)	11.17, 21.04	15.02, 17.39
Razão Massa Apendicular/Altura (kg/m ²)	6.23 (1.04)	4.26, 7.88	5.79, 6.68
Gordura Andróide (kg)	1.80 (0.91)	0.55, 3.49	1.41, 2.19
Gordura Ginóide (kg)	4.27 (1.61)	1.86, 7.65	3.58, 4.96

4.5 Ingestão dietética

Os dados dietéticos são apresentados na Tabela 6. A ingestão média de energia foi de 1.846 ± 424 Kcal e a distribuição de macronutrientes foi de $49 \pm 6\%$ para carboidratos, $16 \pm 5\%$ para proteínas e $36 \pm 5\%$ para gorduras. A ingestão de proteínas em relação ao peso corporal foi de $1,21 \pm 0,5$ g·kg⁻¹, sendo que 82% dos participantes atingiram a recomendação mínima de 0,8 g·kg⁻¹ (93). A ingestão de ácidos graxos saturados, trans e poliinsaturados foi de $11 \pm 2,3\%$, $0,94 \pm 0,81\%$ e $9 \pm 2,4\%$ da ingestão total de energia, respectivamente. A ingestão de cálcio e vitamina D foi de 488 ± 194 mg e $1,69 \pm 1,25$ µg, e nenhum participante atingiu a respectiva ingestão alimentar recomendada de 1000 mg·dia⁻¹ e 10µg. A ingestão de fibra alimentar foi de $17,7 \pm 6,4$ g, com apenas 4 (18%) participantes consumindo a ingestão recomendada de 25 g·dia⁻¹. A ingestão de sódio foi de 3.660 ± 1.127 mg, com todos os participantes superando a ingestão diária recomendada de 2.000 mg·dia⁻¹.

Tabela 6. Resumo da ingestão dietética

	Média (DP)	Varição	95% IC	Dentro das recomendações
Ingestão Energética (Kcal)	1,846 (424)	794, 2,721	1,668, 2,023	-
Carboidratos (% ingestão total de energia)	48.8 (6.4)	34.8, 62.6	46.1, 51.5	16 (73%)
Proteína (% ingestão total de energia)	15.9 (4.9)	8.3, 30.7	13.8, 17.9	21 (95%)
Proteína (g/kg)	1.21 (0.50)	0.49, 2.56	1.00, 1.42	18 (82%)
Gordura (% ingestão total de energia)	35.8 (4.5)	25.9, 43.3	33.9, 37.6	22 (100%)
Gordura Saturada (% ingestão total de energia)	11.05 (2.31)	7.83, 15.67	10.09, 12.02	8 (36%)
Gordura Trans (% ingestão total de energia)	0.94 (0.81)	0.00, 3.08	0.60, 1.28	13 (59%)
Ácidos graxos poliinsaturados (% ingestão total de energia)	9.30 (2.37)	3.99, 14.43	8.31, 10.29	22 (100%)
Cálcio (mg)	488 (194)	141, 940	407, 569	0 (0%)
Ingestão de Fibras (g)	17.7 (6.4)	8.7, 27.9	15.0, 20.4	4 (18%)
Sódio (mg)	3,660 (1,127)	1,982, 5,672	3,189, 4,131	0 (0%)
Vitamina D (µg)	1.69 (1.25)	0.00, 3.68	1.17, 2.21	0 (0%)

Em relação ao processamento de alimentos, o consumo de alimentos in natura e minimamente processados foi de $35 \pm 12,2\%$ (IC 95%: 29,9-40,7) da ingestão energética total, com 77% dos participantes abaixo do valor de referência observado na população brasileira (94). O consumo de ingredientes culinários processados foi de $12,6 \pm 3,0\%$ da ingestão energética total (IC 95% 11,3-13,9), estando todos os participantes abaixo da

referência. O consumo de alimentos processados foi de $14,2 \pm 7,9\%$ (IC 95% 10,7-17,7), com 55% dos participantes acima da referência, enquanto o consumo de alimentos ultraprocessados foi de $37,9 \pm 14,0\%$ da ingestão energética total (IC 95% 31,7-44,1), com 82% dos indivíduos relatando consumo superior ao relatado anteriormente para a população brasileira (93).

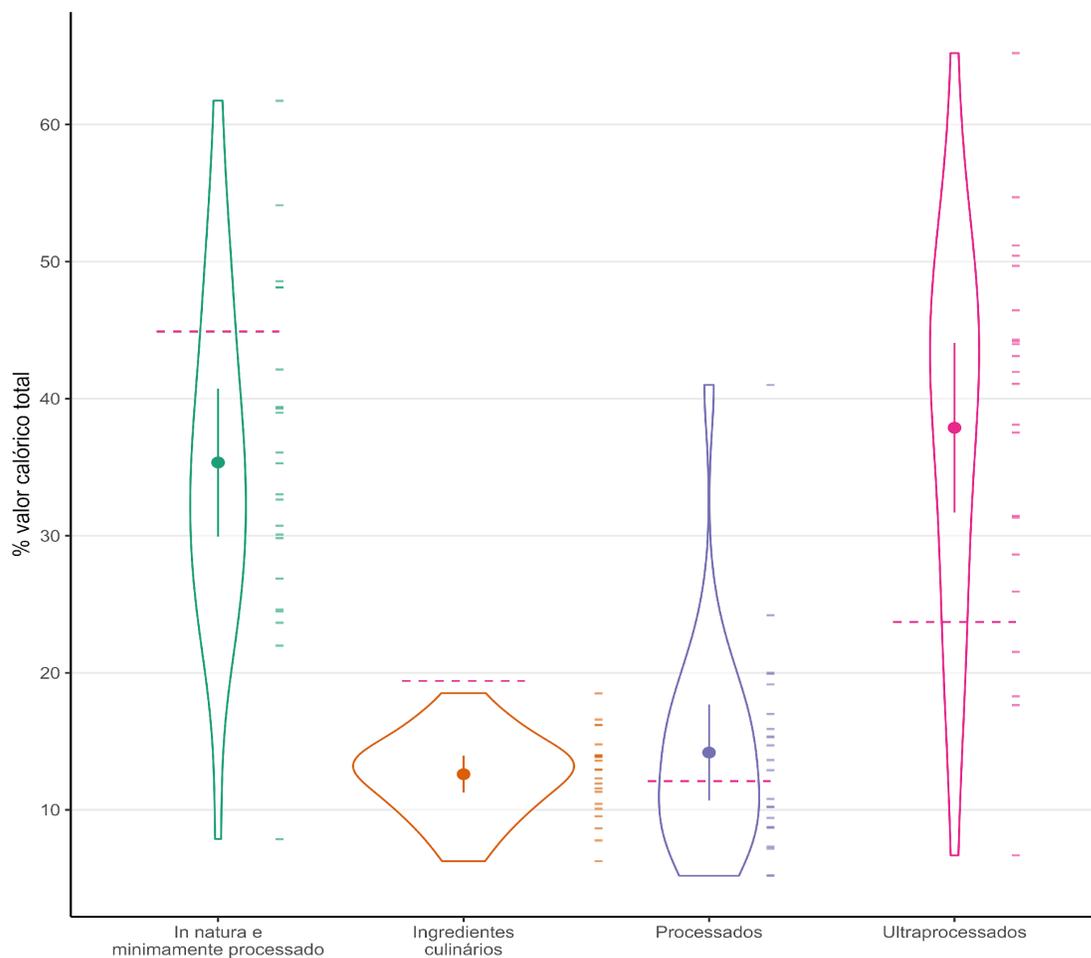


Figura 8. Distribuição do consumo entre as categorias de processamento de alimentos da Nova.

Legenda: Gráficos de violino com média e desvio padrão e pontos de dados individuais. As linhas pontilhadas vermelhas mostram o valor médio de referência observado na população brasileira

4.6 Características da Amostra - Resposta à Intervenção

Dos 26 participantes que completaram os testes do baseline, 23 foram randomizadas para participação no estudo. Destas, onze foram alocados no grupo controle e doze no grupo de exercício. Quinze pacientes completaram todas as coletas e foram analisados (CON=10; EX=5) e tiveram 4 desistências e uma exclusão por motivo de complicação neurológica do LES no grupo exercício e outros continuam em andamento (Ver figura 9). Características desses 15 pacientes que já completaram a intervenção inteira estão descritas em tabela 7. Apesar da randomização prévia, existem algumas diferenças importantes presentes entre os grupos, provavelmente devido aos números pequenos atuais. Os valores medianos de idade diferiram entre os grupos, com o grupo controle apresentando uma idade média 12 anos superior à do grupo de exercício e o índice de atividade da doença (SLEDAI-2K) foi maior no grupo de exercício (CON=6.0 [4.0-10]; EX=8 [7-12]). Além disso, os valores medianos das doses de pulsoterapia com glicocorticoides e de prednisona foram maiores no grupo de exercício em comparação com o grupo controle, sendo a pulsoterapia (CON=1.500mg; EX=1.750mg) e a dose de prednisona (CON=12mg; EX=30mg). (Ver Tabela 7).

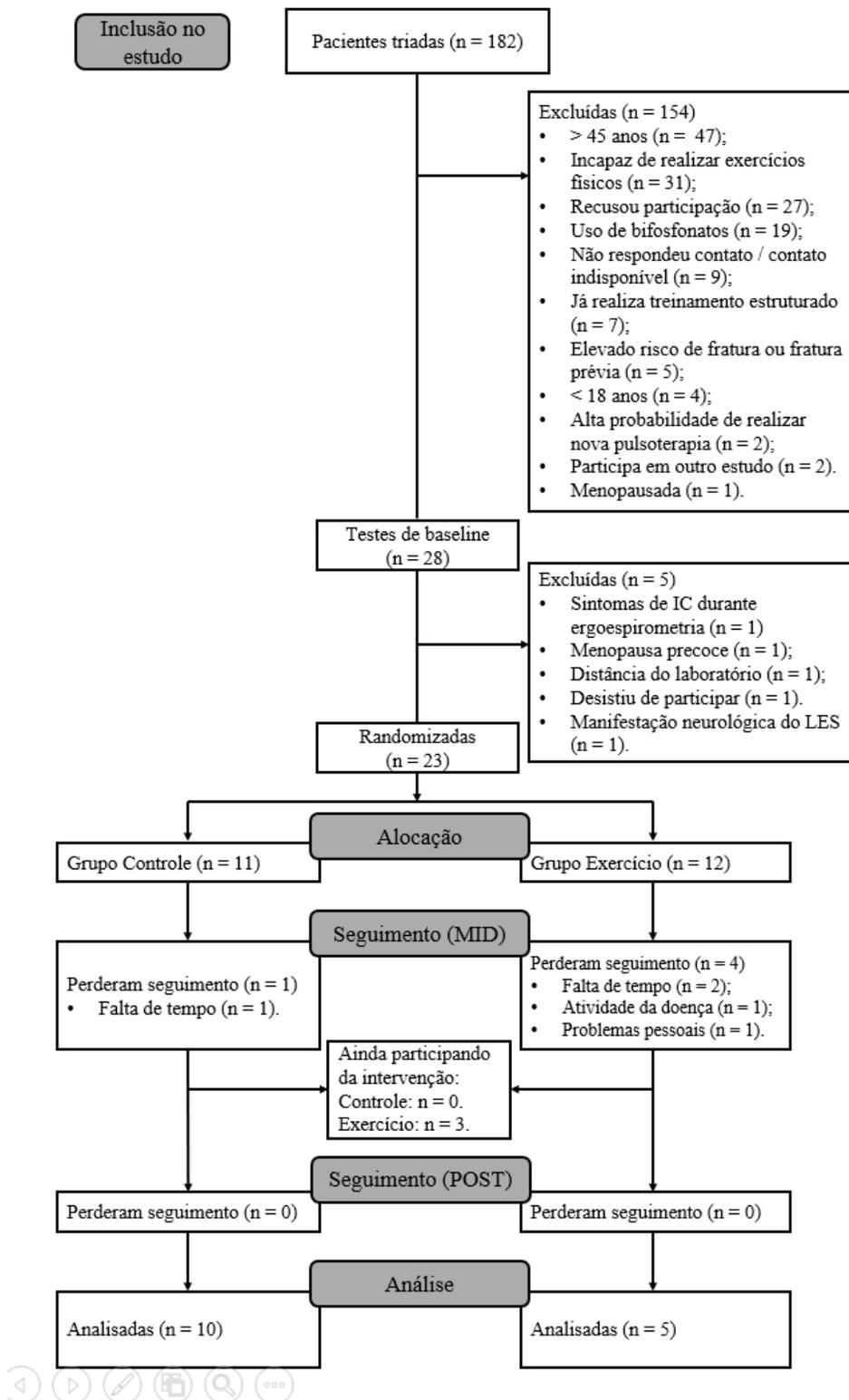


Figura 9. Fluxograma do estudo com pacientes que finalizaram o estudo.

Tabela 7. Características da amostra – **Resposta à Intervenção**

	CON, N = 10	EX, N = 5
Idade	36 (31, 40)	24 (23, 38)
Peso Corporal (kg)	63 (57, 71)	61 (60, 64)
Altura (cm)	160.8 (159.0, 162.8)	161.0 (160.0, 164.0)
IMC	24.6 (21.9, 28.0)	23.5 (23.4, 23.6)
SLEDAI-2K	6.0 (4.0, 10.0)	8.0 (7.0, 12.0)
Dose de Pulsoterapia (mg)	1,500 (1,000, 1,875)	1,750 (1,500, 3,000)
Dose de Prednisona (mg)	12 (6, 35)	30 (20, 30)
Raça		
Negra	5 (50%)	2 (40%)
Branca	5 (50%)	3 (60%)
IPAQ		
Baixa	6 (60%)	2 (40%)
Moderada	2 (20%)	2 (40%)
Alta	2 (20%)	1 (20%)
Comorbidades (%)		
Hipertensão	0 (0%)	1 (20%)
Depressão	3 (30%)	0 (0%)
Obesidade	2 (20%)	0 (0%)
Ansiedade	1 (10%)	0 (0%)
Hipotireoidismo	0 (0%)	1 (20%)
Epilepsia	0 (0%)	1 (20%)

Mediana e Intervalo Interquartil para dados contínuos, n (%) para dados categóricos.

4.7 Adesão ao Programa de Exercício

A adesão ao programa de treinamento do grupo exercício (N=5), que concluiu a intervenção, foi em média de 71% (DP \pm 16,5%), correspondendo a uma média de 34 das 48 aulas do programa. Os números descritos na coluna dos cancelamentos foram as aulas perdidas e que não tiveram reposição mesmo após tentativas de repor ou por pequenas pausas por problemas de saúde ou complicações do LES, onde a estratégia foi apenas continuar e descontar do tempo final do estudo. Porém, essa média foi mais elevada devido à paciente número 8, que participou de 95,83% do total de aulas, perdendo apenas duas e tendo apenas três motivos de cancelamento, com reposição de uma dessas aulas. Além disso, ela foi a que menos apresentou problemas de saúde e/ou complicações durante os 6 meses da intervenção. (Ver Tabela 8 e 9). Em relação aos cancelamentos, os motivos são os mais diversos, como problemas de saúde (específicos do LES, efeitos colaterais GCs, internação, estado gripal), questões sociais (família, trabalho), problemas com conexão (internet), outros problemas (sem justificativa) (ver tabela 9).

Tabela 8. Adesão ao Programa de Treinamento.

Paciente	Aderência %	Nº de aulas realizadas	Cancelamentos	Nº de aulas do estudo	Estado atual
1	64,6%	31	17	48	Concluído
2	12,5%	6	9	48	Desistência
3	52%	25	23	48	Concluído
4	77%	37	17	48	Concluído
5	37,5%	18	4	48	Desistência
6	64,6%	31	17	48	Concluído
7	4,16%	2	6	48	Desistência
8	95,83%	46	3	48	Concluído
9	6,25%	3	3	48	Desistência

10	2%	1	0	48	Exclusão
11	64,58%	31	3	48	Em Andamento
					Bloco V
12	58,33%	28	4	48	Em Andamento
					Bloco IV

Tabela 9. Motivos dos Cancelamentos

Paciente	Problemas de Saúde	Questões Sociais	Problemas com conexão	Outros	Total
1*	16	0	1	0	17
2	1	7	1	0	9
3*	16	6	1	0	23
4*	11	0	6	0	17
5	1	3	0	0	4
6	8	3	5	1	17
7	2	4	0	0	6
8	1	1	0	1	3
9	0	3	0	0	3
10	2	0	1	0	3
11*	2	0	1	0	3
12*	3	0	1	0	4

1* - 2 semanas de internação;

3*- 2 semanas de pausa (biópsia do rim);

4* - 1 semana de internação (avaliação cirúrgica);

11* e 12* - ainda estão em andamento na intervenção e não foram acrescentadas nas análises estatísticas.

10* - Exclusão por complicações neurológicas do LES.

4.8 Aptidão física: Resposta à intervenção

As respostas das pessoas que completaram o programa inteira até o presente momento foram avaliados e os resultados estão descritas na Figura 10. Considerando o teste de sentar e levantar (Figura 10, Painel A) foi detectado efeito significativo de tempo ($F = 6.65$, $p=0.01$), sugerindo melhora em ambos os grupos ao longo do tempo, mas sem interação entre grupo e tempo, indicando que ambos grupos tinha uma melhora semelhante. No teste de levantar e ir (Figura 10, Painel B) foi detectada uma interação entre tempo e grupo ($F = 4.74$, $p=0.02$). Ao realizar comparações múltiplas, foi possível observar que houve uma diferença significativa do grupo controle no PRE vs MID (diferença média de -0.50 , [95%CI -0.125 ; -0.87] segundos), $p=0.008$). Embora aparentemente houve redução no tempo no grupo EX do momento MID vs POST, essa diferença não foi significativa (-0.47 , [95%CI -0.98 ; 0.04] segundos), $p=0.07$). Ao final, não havia diferença entre os grupos (CON vs EX em POST = 0.18 [95%CI -0.92 ; 1.28] segundos, $p=0.73$). Na força de prensão palmar (Figura 10, painel C) foi detectado efeito significativo de tempo ($F = 5.24$, $p=0.01$). Visualmente, e considerando os dados individuais, parece que essa aumenta aconteceu primariamente aconteceu no grupo de EX, apesar do que o modelo misto não indicou uma interação significativa entre o tempo e grupo ($F = 0.81$, $p=0.46$). No teste de 1RM no supino reto com barra (Figura 10, painel D) foi detectado efeito do tempo ($F = 3.65$, $p=0.04$), mas não interação entre tempo e grupo ($F = 0.35$, $p=0.71$). Resultados semelhantes foram observados para força do membro inferior, avaliada pela extensão de joelhos na cadeira (Figura 10, painel E) com efeito significativo de tempo ($F=13.74$, $p<0.0001$) mas não de interação entre o tempo e grupo ($F = 2.93$, $p=0.07$), indicando um aumento semelhante em força em ambos grupos ao longo do programa. No VO_{2pico}/L (Figura 10, painel F), seis participantes do grupo controle finalizaram o estudo, dos quais três apresentaram redução na capacidade cardiorrespiratória, dois mantiveram e apenas um teve aumento. No grupo de exercício, três participantes realizaram a coleta, e todas tiveram aumento. Estatisticamente, não houve quaisquer efeitos significativos detectados em relação ao tempo, grupo ou interação, seja considerando o VO_{2pico} na sua forma absoluta ou relativa (todos $p>0.05$). Para maiores informações sobre valores medianos e intervalo interquartil, tempo (PRE, MID e POST) e

grupos (EX e CON) ver APÊNDICE E e APÊNDICE F para informações dos testes com os valores F e p para os testes físicos.

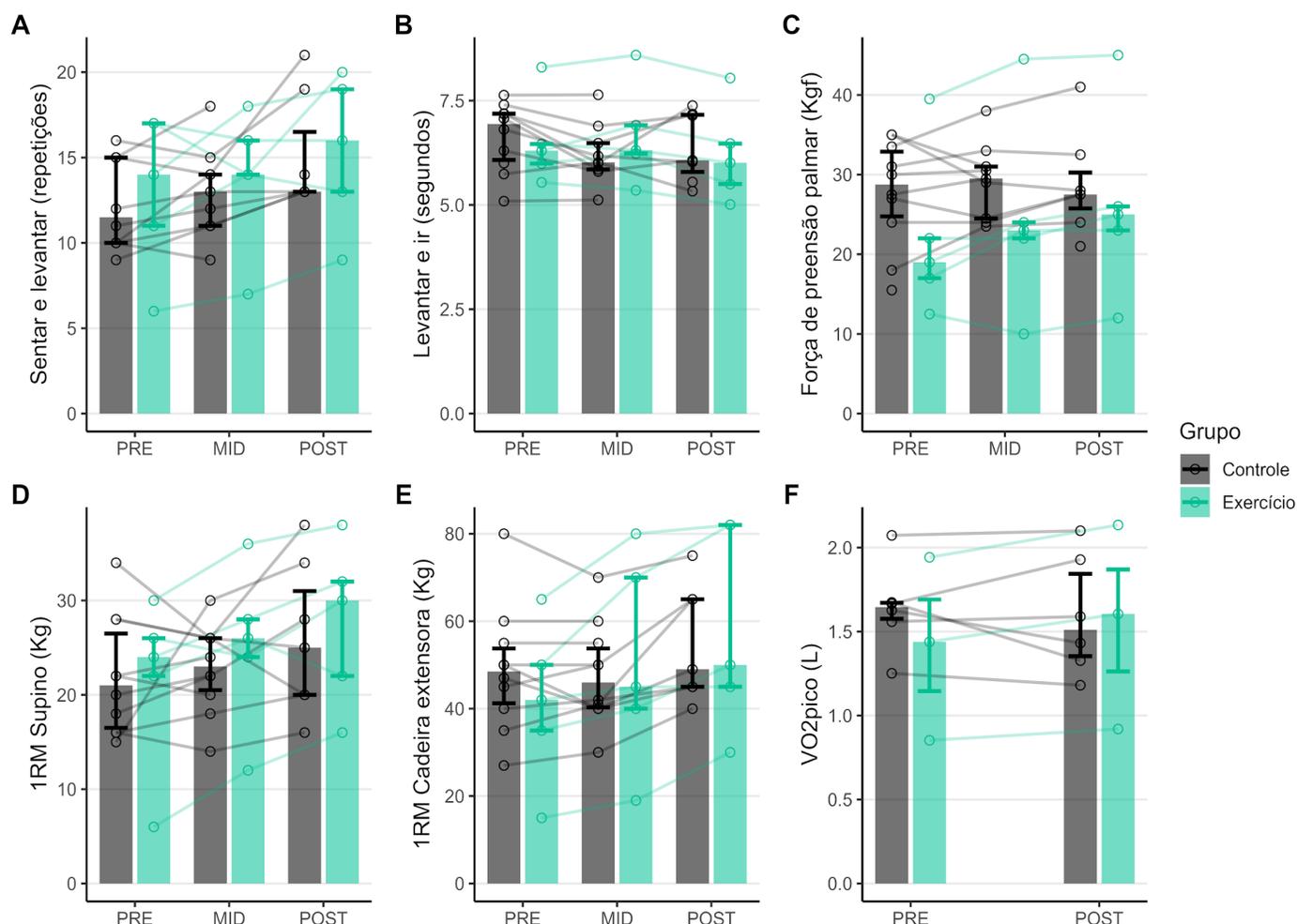


Figura 10. Gráficos com mediana e os extremos do intervalo interquartil com os dados individuais de todos que completaram a intervenção de ambos os grupos para os testes físicos.

4.9 Composição Corporal – Resposta à intervenção

Os valores obtidos no DXA para a composição corporal e demais avaliações antropométricas exibiram importante heterogeneidade em todos os resultados em ambos os grupos e estão descritas na tabela 8. No grupo controle, nos momentos PRE, MID e POST, houve um aumento numérico da circunferência da cintura, com uma média de 9 cm entre a coleta inicial e final, resultando em um aumento da razão cintura/estatura² e um aumento

considerável da gordura visceral em 95%, passando de 366 g (IQR 194-1.094) no momento MID para 714 g (IQR 309-1.314) no momento POST. Isso indica um excesso de peso e um aumento da adiposidade central em 80% da amostra. No grupo exercício, a circunferência da cintura não apresentou alteração numérica entre os momentos PRE, MID e POST, assim como a relação cintura/estatura². No entanto, houve um aumento da gordura visceral em todos os momentos, passando de 363 g (IQR 283-496) no PRE para 418 g (IQR 397-495) no MID e 530 g (IQR 435-584) no POST. Estatisticamente, foi apenas observado um efeito significativo de tempo para a circunferência do quadril ($F = 6.86$, $p = 0.01$), cintura ($F = 8.77$, $p = 0.01$), e da razão cintura/estatura ($F = 6.91$, $p = 0.01$), não sendo vista interação significativa entre tempo e grupo. O percentual de gordura corporal no grupo controle permaneceu estabilizado em todos os momentos, enquanto no grupo exercício houve um aumento numérico de 31,7% (IQR 26,1-36,3) no PRE para 37,5% (IQR 35,7-39,1) no MID. Essa alteração no grupo exercício, tanto na gordura visceral quanto no percentual de gordura, foi fortemente influenciada por uma voluntária específica que, no momento da coleta inicial, tinha 18 anos, pesava 43,5 kg e possuía 28% de gordura corporal. Ao término da intervenção, ela pesava 61,2 kg e tinha 38,9% de gordura corporal, com um aumento de 12 kg de gordura (Ver Tabela 8). Acredita-se que esse aumento de gordura corporal excessivo nesta paciente ocorreu devido a alterações importantes no padrão alimentar, e não à intervenção em estudo. Embora estas alterações tenham aparentado maior magnitude no grupo exercício, estatisticamente foi apenas detectado um efeito significativo de tempo para as variáveis de percentual de gordura corporal ($F = 5.86$, $p = 0.01$), e gordura ginóide ($F = 3.89$, $p = 0.04$), sem efeito de grupo ou interação. Para maiores informações dos testes com os valores F e p para os testes de composição corporal ver APÊNDICE G.

Característica	Grupo Controle			Grupo Exercício		
	PRE, N = 10	MID, N = 9	POST, N = 10	PRE, N = 5	MID, N = 5	POST, N = 5
Circunferência da Cintura (cm)	89 (70, 96)	95 (85, 98)	98 (82, 100)	82.5 (77.2, 87.8)	82.0 (81.0, 87.0)	82.4 (81.7, 83.1)
Circunferência do Quadril (cm)	98 (88, 106)	105 (98, 111)	103 (94, 112)	94.5 (93.2, 95.8)	97.0 (96.0, 98.5)	100.5 (97.2, 103.8)
Razão Cintura/Altura ²	0.57 (0.44, 0.58)	0.59 (0.53, 0.60)	0.60 (0.51, 0.63)	0.498 (0.471, 0.525)	0.510 (0.508, 0.527)	0.512 (0.509, 0.515)
Massa de Gordura (kg)	23 (17, 30)	23 (18, 30)	25 (20, 32)	16 (12, 22)	24 (23, 25)	24 (23, 30)
Gordura Corporal (%)	40 (31, 42)	39 (32, 44)	40 (35, 46)	31.7 (26.1, 36.3)	37.5 (35.7, 39.1)	39.9 (38.0, 41.1)
Tecido Adiposo Visceral (g)	414 (134, 997)	366 (194, 1,094)	714 (309, 1,314)	363 (283, 496)	418 (397, 495)	530 (435, 584)
Massa Magra (kg)	35.3 (32.8, 39.3)	36.9 (31.8, 40.8)	38.0 (33.0, 40.7)	38.3 (35.6, 41.0)	40.1 (38.2, 41.9)	38.1 (38.0, 41.1)
Massa Magra Apendicular (kg/m ²)	15.8 (14.8, 17.8)	16.1 (14.2, 19.0)	16.6 (14.4, 19.7)	17.57 (15.87, 18.52)	18.27 (17.73, 18.57)	17.74 (17.68, 18.50)

Razão Massa	6.26 (5.80,	6.26 (5.57,	6.45 (5.74,	6.52 (5.78,	6.88 (6.71,	6.93 (6.64,
Apendicular/Altura ²	6.56)	7.21)	7.26)	7.05)	7.04)	7.05)
Gordura Andróide (kg)	2.26 (1.14,	1.66 (1.17,	2.14 (1.24,	1.04 (0.65,	1.79 (1.56,	1.75 (1.67,
	2.89)	2.64)	3.22)	1.60)	1.94)	1.82)
Gordura Ginóide (kg)	3.85 (3.04,	3.80 (3.08,	4.27 (3.35,	2.88 (1.97,	4.09 (3.81,	4.46 (3.73,
	4.77)	5.36)	5.50)	3.85)	4.31)	4.88)

Mediana e Intervalo Interquartil para dados contínuos.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, relatamos dados sobre aptidão física e composição corporal nos momentos PRE, MID e POST e ingestão alimentar apenas no momento PRE em um grupo de mulheres com LES grave, recentemente submetidas à pulsoterapia com glicocorticoides. Os resultados encontrados no momento PRE mostraram tendências preocupantes, incluindo baixa força, capacidade aeróbica e funcional, alto percentual de gordura corporal. Além disso, o grupo demonstrou práticas alimentares inadequadas, como alto consumo de alimentos processados e ultraprocessados, e baixo consumo de alimentos minimamente processados, com alto teor de gordura e sódio e baixo consumo de cálcio. Estes fatores podem agravar os desafios de saúde enfrentados por esse grupo, destacando a importância da atividade física e da nutrição no tratamento do LES. Apesar disso, a implementação de um programa de treinamento físico nesta população enfrenta várias dificuldades, incluindo uma taxa de retenção e adesão baixa. Uma inspeção visual dos dados físicos indicou algumas tendências de melhora em alguns aspectos físicos, como melhora na força de preensão palmar, 1RM no supino reto e na cadeira, e na ergoespirometria, mas nenhum efeito significativo foi observado na análise estatística. É possível que isso seja por causa dos números baixos atuais, e interpretações definitivos não devem estar feitos até o término do projeto inteiro.

O LES é uma síndrome complexa com consequências amplas e comorbidades comuns (3,5) como complicações musculoesqueléticas, cardiovasculares e metabólicas. Em nossa amostra, 85% apresentavam alguma comorbidade além do LES. A baixa capacidade aeróbica (96% com valores de VO_2 pico indicativos de sedentarismo) e a fraca força muscular, evidenciada pelos testes de 1RM no supino reto, sentar e levantar da cadeira em 30 segundos e preensão manual, podem agravar o prognóstico clínico. A maioria dos participantes relatou níveis baixos (54%) ou moderados (31%) de atividade física, segundo o IPAQ. Mesmo aqueles que relataram níveis altos de atividade física tinham VO_2 pico compatível com sedentarismo (96), sugerindo que a atividade relatada não foi suficiente para melhorar significativamente a capacidade aeróbica. Esses resultados ressaltam a importância do

treinamento físico multimodal estruturado para melhorar a função cardiorrespiratória e muscular neste grupo.

Além das tendências preocupantes em relação à capacidade física no momento PRE, os hábitos alimentares também reforçam essa preocupação. Recentemente, publicamos um artigo de revisão sobre recomendações nutricionais para indivíduos em terapia prolongada com glicocorticoides (103), destacando efeitos adversos como perda muscular, óssea, hipertensão, distúrbios metabólicos e aumento da adiposidade visceral. Sugerimos otimizar a ingestão de cálcio, vitamina D, sódio, proteínas e aumentar o consumo de alimentos não processados e minimamente processados para mitigar esses efeitos. No entanto, nossa amostra não atendeu a essas recomendações, apresentando alta ingestão de gorduras saturadas, trans e sódio, além de baixo consumo de cálcio e fibras. A inatividade física, a função física reduzida e os maus hábitos alimentares provavelmente contribuem para os altos níveis de gordura corporal observados nos participantes.

Em relação à resposta à intervenção, ambos os grupos apresentaram aumentos discretos nos testes de aptidão física. No grupo controle, essa mudança nos testes físicos provavelmente ocorreu devido à remissão do LES, com melhora do quadro funcional e alívio da inflamação sistêmica. Já no grupo exercício, a atividade da doença (SLEDAI-2K) foi maior no momento PRÉ e isso aumentou as complicações no início da intervenção devido ao tempo de remissão, além do número elevado de complicações da doença, como internações e crises gripais recorrentes, como apresentado na tabela 10. Mesmo assim, os resultados dos testes de desempenho físico no grupo de exercício mostraram uma tendência de aumento, principalmente nos testes de força 1RM e de preensão palmar, e na ergoespirometria ainda que discreta, mas sem diferenças estatísticas entre os grupos. Entretanto, em ambos os grupos, esses valores mesmo após a intervenção com exercício ainda permanecem abaixo dos valores de referência normativos (88,96), mais uma vez reforçando a importância para aumento da atividade física e programas de exercício nessa população.

Na composição corporal e demais avaliações antropométricas apresentaram importante heterogeneidade em todos os resultados em ambos os grupos. No grupo controle, nos momentos PRE, MID e POST, houve um aumento numérico da circunferência da cintura, resultando em aumento da razão cintura/estatura². e um aumento da gordura visceral. No

grupo exercício, a circunferência da cintura não apresentou alteração numérica entre os momentos PRE, MID e POST, assim como a relação cintura/estatura². No entanto, houve um aumento da gordura visceral em todos os momentos. Estatisticamente, foi apenas observado um efeito significativo de tempo para a circunferência do quadril, cintura, e da razão cintura/estatura², não sendo vista interação significativa entre tempo e grupo. O percentual de gordura corporal no grupo controle permaneceu estabilizado em todos os momentos, enquanto no grupo exercício houve um aumento numérico do momento PRE para o MID. Essa alteração no grupo exercício, tanto na gordura visceral quanto no percentual de gordura, foi fortemente influenciada por uma voluntária, mostrando mais uma vez a heterogeneidade dos dados mesmo após intervenção. Embora estas alterações tenham apresentado maior magnitude no grupo exercício, estatisticamente foi apenas detectado um efeito significativo de tempo para as variáveis de percentual de gordura corporal e gordura ginóide, sem efeito de grupo ou interação. Esses achados, como mencionado anteriormente, provavelmente se deve ao padrão alimentar inadequado observado em toda a amostra, especialmente pelo excesso de alimentos processados e ultraprocessados. Uma vez que, a utilização dos GCs a médio/longo prazo pode levar a alterações no tecido adiposo, aumentando a expressão da leptina, consequentemente a perda da regulação do apetite perde a eficiência (41).

Outro ponto importante a destacar no grupo de exercício foi a adesão ao treinamento, influenciada por diversos cancelamentos devido a problemas de saúde e complicações da doença, conforme mencionado nas Tabelas 9 e 10. Provavelmente esse fator comprometeu os resultados dos testes de aptidão física e composição corporal, resultando em apenas aumentos discretos e sem efeitos significativos estatisticamente. Embora a média de adesão das cinco participantes do grupo de exercício tenha sido de 71%, esse resultado foi influenciado por uma voluntária *outlier*, que teve 95,83% de adesão ao exercício. Além disso, devido aos cancelamentos, mesmo com tentativas de reposição, flexibilidade oferecida pela estratégia de treinamento domiciliar, nem todas as participantes completaram os seis blocos de exercícios nos seis meses de intervenção: três finalizaram até o bloco IV, uma até o bloco V, e apenas uma completou o bloco VI. Dados que corroboram com o já publicado na literatura sobre a baixa adesão de indivíduos com LES em remissão em programas de treinamento (65,104) e das barreiras que essa população enfrenta para iniciar e aderir a programas de exercício físico (Barboza et.al).

Este estudo apresenta limitações importantes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A amostra pequena reflete a dificuldade de acesso a este grupo único e a variação significativa dos resultados, dada a complexidade e variabilidade do LES e, um maior grupo no final do estudo vai permitir chegar a conclusões mais definitivas. Embora nossos dados ofereçam *insights* importantes a respeito da função física, ingestão alimentar e composição corporal neste grupo, eles não devem ser generalizados para todos os indivíduos com LES grave ou que foram submetidos a pulsoterapia. A variação entre os participantes, por exemplo, com alguns apresentando baixo peso e outros com sobrepeso ou obesidade, destaca a necessidade de personalizar as recomendações nutricionais e de atividade física de acordo com as características e objetivos individuais (103,105).

5.1 Recomendações para prática e Pesquisas futuras

As informações emergentes deste projeto têm inúmeras implicações para informar tanto futuras pesquisas quanto a prática clínica. Considerando a prática clínica, recomendações potenciais serão:

- Massificar a informação sobre os efeitos deletérios dos glicocorticoides a médio e longo prazo na saúde musculoesquelética e na composição corporal, principalmente no aumento da gordura visceral e as complicações metabólicas de todo esse quadro.
- Promover o esclarecimento por meio do atendimento ambulatorial sobre os benefícios da atividade física e as recomendações atuais. Além disso, utilizar meios de comunicação para destacar a importância de manter uma boa aptidão física para melhorar a qualidade de vida, reduzir a fadiga e aumentar a longevidade.
- Disseminar a informação a respeito da importância de seguir hábitos alimentares adequados através das consultas médicas e meios de comunicação, incentivando o consumo de alimentos minimamente processados e redução dos alimentos processados e ultraprocessados, bem como seguir as recomendações da ingestão de proteína, cálcio e sódio, importantes para prevenção da perda muscular e óssea. (103).
- Individualizar na prática as recomendações acerca das recomendações nutricionais e de exercício físico (103,105).

- Ter um trabalho integrado no ambiente hospitalar entre médicos, nutricionistas e profissionais de Educação Física.

Considerando pesquisas futuros, os seguintes temas serão importantes para avançar mais conhecimento nesta área.

- Estudos direcionados para estratégias que aumentem a prática da atividade física. Como sugestão, desenvolvimento de aplicativos específicos para doenças reumáticas para incentivar o movimentar-se mais ao longo do dia.
- Estabelecer através de um estudo longitudinal um tempo necessário de atividade física para redução do risco de mortalidade por causas cardiovascular. Como apresentado no estudo de Legge et. al (58) que a realocação de 10 minutos do comportamento sedentário para atividade física moderada a vigorosa foi associada a menor pressão arterial sistólica e diastólica e menor estimativa de risco de doenças cardiovasculares em 10 anos (12). Qual seria um tempo mínimo semanal para essa população? O proposto pela OMS é para a população de maneira geral, mas e para pessoas com doenças reumáticas? Existe um tempo mínimo para mitigar os efeitos da doença em si e da medicação a médio e longo prazo?
- Estudos com intervenções multimodais, incluindo outras estratégias de exercício físico, alimentação e avaliação das barreiras e facilitadores para adesão de hábitos saudáveis e como isso pode impactar metabolicamente e auxiliar no manejo do LES.

6. RESUMO E CONCLUSÃO

Em suma, este grupo de mulheres com LES severo, recentemente submetidas à pulsoterapia com glicocorticoides, continuou apresentando baixa força muscular, capacidade aeróbica e funcional, mesmo com a intervenção de treinamento domiciliar. Estes dados destacam a importância de promover estratégias para otimizar a atividade física, reduzir o comportamento sedentário e melhorar os hábitos nutricionais nesta população. A melhoria desses parâmetros através de intervenções direcionadas pode ter implicações clínicas substanciais e melhora do prognóstico clínico. Pesquisadores e profissionais de saúde devem considerar os inúmeros desafios e barreiras enfrentados por este grupo, incluindo as consequências diretas e indiretas da sua condição e os efeitos adversos da terapia com glicocorticoides. É essencial que intervenções de atividade física e nutrição sejam adaptadas para atender às necessidades específicas e únicas desses indivíduos. Portanto, mais pesquisas são necessárias para desenvolver e avaliar diferentes estratégias de treinamento que possam reduzir o sedentarismo e melhorar a condição física dessa população.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*. 2014 Nov 13;16(S2):S2.
2. Tanaka H, Shimizu N, Yoshikawa N. Role of skeletal muscle glucocorticoid receptor in systemic energy homeostasis. *Exp Cell Res*. 2017 Nov;360(1):24–6.
3. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct;47(2):204–15.
4. Pinto AJ, Miyake CNH, Benatti FB, Silva CA, Sallum AME, Borba E, et al. Reduced Aerobic Capacity and Quality of Life in Physically Inactive Patients With Systemic Lupus Erythematosus With Mild or Inactive Disease. *Arthritis Care Res*. 2016 Dec;68(12):1780–6.
5. Arnaud L, Gavand PE, Voll R, Schwarting A, Maurier F, Blaison G, et al. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatology*. 2019 Jun 1;58(6):987–96.
6. Chen S, Choi C, Li Q, Yeh W, Lee Y, Kao AH, et al. Glucocorticoid Use in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Association Between Dose and Health Care Utilization and Costs. *Arthritis Care Res*. 2015 Aug;67(8):1086–94.
7. Yamada Y, Tada M, Mandai K, Hidaka N, Inui K, Nakamura H. Glucocorticoid use is an independent risk factor for developing sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: from the CHIKARA study. *Clin Rheumatol*. 2020 Jun;39(6):1757–64.
8. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 Apr;25(4):197–211.
9. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2014 Mar;1842(3):473–81.
10. Volkmann ER, Grossman JM, Sahakian LJ, Skaggs BJ, FitzGerald J, Ragavendra N, et

- al. Low physical activity is associated with proinflammatory high-density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010 Feb;62(2):258–65.
11. Margiotta DPE, Basta F, Dolcini G, Batani V, Lo Vullo M, Vernuccio A, et al. Physical activity and sedentary behavior in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Ciccozzi M, editor. *PLOS ONE.* 2018 Mar 5;13(3):e0193728.
 12. Legge A, Blanchard C, Hanly JG. Physical activity, sedentary behaviour and their associations with cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2020 May 1;59(5):1128–36.
 13. Blaess J, Goepfert T, Geneton S, Irene E, Gerard H, Taesch F, et al. Benefits & risks of physical activity in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Feb;58:152128.
 14. Carvalho MRPD, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RTC, Schenkman S, Neto TLB. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2005 Dec 15;53(6):838–44.
 15. Perandini LA, Sales-de-Oliveira D, Mello SBV, Camara NO, Benatti FB, Lima FR, et al. Exercise training can attenuate the inflammatory milieu in women with systemic lupus erythematosus. *J Appl Physiol.* 2014 Sep 15;117(6):639–47.
 16. Benatti FB, Miyake CNH, Dantas WS, Zambelli VO, Shinjo SK, Pereira RMR, et al. Exercise Increases Insulin Sensitivity and Skeletal Muscle AMPK Expression in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Controlled Trial. *Front Immunol.* 2018 Apr 27;9:906.
 17. Fortuna G, Brennan MT. Systemic Lupus Erythematosus. *Dent Clin North Am.* 2013 Oct;57(4):631–55.
 18. Pereira RMR, De Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics.* 2010;65(11):1197–205.
 19. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Lúpus. <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/>
 20. Mak A. Physical exercise and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2020 May 1;59(5):921–2.

21. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan;83(1):15–29.
22. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr;17(4):233–47.
23. Hartman EAR, Van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar;17(3):316–22.
24. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):S14–7.
25. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736–45.
26. Li Y, Lee PY, Sobel ES, Narain S, Satoh M, Segal MS, et al. Increased expression of FcγRI/CD64 on circulating monocytes parallels ongoing inflammation and nephritis in lupus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R6.
27. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):195–205.
28. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadhikari B, Kow NY, Reátegui-Sokolova C, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: a systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med*. 2021 Dec;8(1):e000590.
29. Margiotta DPE, Basta F, Dolcini G, Batani V, Navarini L, Afeltra A. The relation between, metabolic syndrome and quality of life in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Ciccozzi M, editor. *PLOS ONE*. 2017 Nov 7;12(11):e0187645.
30. Sciascia S, Mompean E, Radin M, Roccatello D, Cuadrado MJ. Rate of Adverse Effects of Medium- to High-Dose Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus:

- A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Clin Drug Investig.* 2017 Jun;37(6):519–24.
31. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus* [Internet]. 2022 Oct 15 [cited 2024 Jun 13]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/114743-an-overview-of-systemic-lupus-erythematosus-sle-pathogenesis-classification-and-management>
 32. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Wright JM, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jan 17;12(1):e0169548.
 33. Xu J, Wan CS, Ktoris K, Reijnierse EM, Maier AB. Sarcopenia Is Associated with Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology*. 2022;68(4):361–76.
 34. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2163–72.
 35. Lee MK, Jeong HH, Kim MJ, Ryu H, Baek J, Lee B. Nutrients against Glucocorticoid-Induced Muscle Atrophy. *Foods*. 2022 Feb 25;11(5):687.
 36. Braun TP, Marks DL. The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids. *Front Physiol* [Internet]. 2015 Feb 3 [cited 2024 Jun 12];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphys.2015.00012/abstract>
 37. Short KR, Bigelow ML, Nair KS. Short-term prednisone use antagonizes insulin's anabolic effect on muscle protein and glucose metabolism in young healthy people. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2009 Dec;297(6):E1260–8.
 38. Yoshikawa N, Shimizu N, Uehara M, Oda A, Matsumiya R, Matsubara E, et al. The effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment. *Mod Rheumatol*. 2017 May 4;27(3):508–17.
 39. Short KR, Nygren J, Bigelow ML, Nair KS. Effect of Short-Term Prednisone Use on Blood Flow, Muscle Protein Metabolism, and Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec 1;89(12):6198–207.
 40. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility. *Cell*.

2015 Feb;160(5):816–27.

41. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. 2011 Nov;60(11):1500–10.
42. Seguro LPC, Paupitz JA, Caparbo VF, Bonfa E, Pereira RMR. Increased visceral adipose tissue and altered adiposity distribution in premenopausal lupus patients: correlation with cardiovascular risk factors. *Lupus*. 2018 May;27(6):1001–6.
43. Silveira EA, Mendonça CR, Delpino FM, Elias Souza GV, Pereira De Souza Rosa L, De Oliveira C, et al. Sedentary behavior, physical inactivity, abdominal obesity and obesity in adults and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Aug;50:63–73.
44. Bogdanovic G, Stojanovich L, Djokovic A, Stanisavljevic N. Physical Activity Program Is Helpful for Improving Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(3):193–9.
45. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Dec;25(S3):1–72.
46. Abrahão M, Gomiero A, Peccin M, Grande A, Trevisani V. Cardiovascular training vs. resistance training for improving quality of life and physical function in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2016 May 3;45(3):197–201.
47. Haglo H, Berg OK, Hoff J, Helgerud J, Wang E. Exercise, musculoskeletal health and glucocorticoid pulse therapy: Study protocol. *Eur J Appl Physiol*. 2022 Jul;122(7):1671–81.
48. Gualano B, Bonfa E, Pereira RMR, Silva CA. Physical activity for paediatric rheumatic diseases: standing up against old paradigms. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jun;13(6):368–79.
49. Robb-Nicholson LC, Daltroy L, Eaton H, Gall V, Wright E, Hartley LH, et al. EFFECTS OF AEROBIC CONDITIONING IN LUPUS FATIGUE: A PILOT STUDY. *Rheumatology*. 1989;28(6):500–5.
50. Daltroy LH, Robb-Nicholson C, Iversen MD, Wright EA, Liang MH. EFFECTIVENESS OF MINIMALLY SUPERVISED HOME AEROBIC TRAINING

- IN PATIENTS WITH SYSTEMIC RHEUMATIC DISEASE. *Rheumatology*. 1995;34(11):1064–9.
51. Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ, et al. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;13(5):262–9.
 52. Hashemi S, Habibagahi Z, Heidari M, Abdollahpour-Alitappeh M, Karimi MH. Effects of combined aerobic and anaerobic exercise training on cytokine profiles in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); a randomized controlled trial. *Transpl Immunol*. 2022 Feb;70:101516.
 53. Scheffer DDL, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2020 Oct;1866(10):165823.
 54. Kredlow MA, Capozzoli MC, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW. The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *J Behav Med*. 2015 Jun;38(3):427–49.
 55. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*. 2012 Jul;380(9838):219–29.
 56. Pinto AJ, Roschel H, De Sá Pinto AL, Lima FR, Pereira RMR, Silva CA, et al. Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev*. 2017 Jul;16(7):667–74.
 57. Pioreschi A, Hodkinson B, Avidon I, Tikly M, McVeigh JA. The clinical utility of accelerometry in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013 Sep 1;52(9):1721–7.
 58. Legge A, Blanchard C, Hanly J. Physical activity and sedentary behavior in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2017 Nov;Volume 9:191–200.
 59. Tench CM. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology*. 2003 Mar 31;42(9):1050–4.
 60. Peçanha T, Rodrigues R, Pinto AJ, Sá-Pinto AL, Guedes L, Bonfiglioli K, et al. Chronotropic Incompetence and Reduced Heart Rate Recovery in Rheumatoid

- Arthritis. *JCR J Clin Rheumatol*. 2018 Oct;24(7):375–80.
61. Schumann M, Feuerbacher JF, Sünkeler M, Freitag N, Rønnestad BR, Doma K, et al. Compatibility of Concurrent Aerobic and Strength Training for Skeletal Muscle Size and Function: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2022 Mar;52(3):601–12.
 62. Ortiz A, Hughes DC, Mama SK, Tirado-Gomez M, Liao Y, Song J, et al. Effectiveness of a Home-Based Exercise Intervention in the Fitness Profile of Hispanic Survivors of Breast Cancer. *Rehabil Oncol*. 2021 Oct;39(4):175–83.
 63. Marçal IR, Fernandes B, Viana AA, Ciolac EG. The Urgent Need for Recommending Physical Activity for the Management of Diabetes During and Beyond COVID-19 Outbreak. *Front Endocrinol*. 2020 Oct 28;11:584642.
 64. Sieczkowska SM, Astley C, Marques IG, Iraha AY, Franco TC, Ihara BP, et al. A home-based exercise program during COVID-19 pandemic: Perceptions and acceptability of juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis adolescents. *Lupus*. 2022 Apr;31(4):443–56.
 65. Sieczkowska SM, Smaira FI, Mazzolani BC, Gualano B, Roschel H, Peçanha T. Efficacy of home-based physical activity interventions in patients with autoimmune rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Jun;51(3):576–87.
 66. Quentin C, Bagheri R, Ugbole UC, Coudeyre E, Pélissier C, Descatha A, et al. Effect of Home Exercise Training in Patients with Nonspecific Low-Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 10;18(16):8430.
 67. Astley C, Sieczkowska SM, Marques IG, Ihara BP, Lindoso L, Lavorato SSM, et al. Home-based exercise program for adolescents with juvenile dermatomyositis quarantined during COVID-19 pandemic: a mixed methods study. *Pediatr Rheumatol*. 2021 Dec;19(1):159.
 68. Pedroso RV, Sanchez-Lastra MA, Comesaña LI, Ayán C. Home-Based Exercise for People With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Phys Act Health*. 2021 Sep 1;18(9):1143–54.
 69. Wu M, Tsai J, Yu K, Chen J. Effects of physical activity counselling in women with systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract*. 2019

Oct;25(5):e12770.

70. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, Cavalli G, et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):48–56.
71. Klika B, Jordan C. HIGH-INTENSITY CIRCUIT TRAINING USING BODY WEIGHT: Maximum Results With Minimal Investment. *ACSMS Health Fit J*. 2013 May;17(3):8–13.
72. Ramos-Campo DJ, Andreu Caravaca L, Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ. Effects of Resistance Circuit-Based Training on Body Composition, Strength and Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology*. 2021 Apr 28;10(5):377.
73. Beckwée D, Delaere A, Aelbrecht S, Baert V, Beudart C, Bruyere O, et al. Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. *J Nutr Health Aging*. 2019 Jun;23(6):494–502.
74. Muñoz-Martínez FA, Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Alcaraz PE. Effectiveness of Resistance Circuit-Based Training for Maximum Oxygen Uptake and Upper-Body One-Repetition Maximum Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2017 Dec;47(12):2553–68.
75. Seo Y, Noh H, Kim SY. Weight loss effects of circuit training interventions: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2019 Nov;20(11):1642–50.
76. Hu P, Zhang W, Ripley-Gonzalez JW, Xie K, Gong X, Cao Z, et al. Exercise intensity and energy expenditure of a multicomponent home-based training program: Xiangya hospital circuit training (X-CircuiT). *Front Public Health*. 2022 Jul 27;10:909766.
77. Priego-Jiménez S, Torres-Costoso A, Guzmán-Pavón MJ, Lorenzo-García P, Lucerón-Lucas-Torres MI, Álvarez-Bueno C. Efficacy of Different Types of Physical Activity Interventions on Exercise Capacity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Network Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 5;19(21):14539.
78. Straudi S, De Marco G, Martinuzzi C, Baroni A, Lamberti N, Brondi L, et al. Combining a supervised and home-based task-oriented circuit training improves walking endurance

- in patients with multiple sclerosis. The MS_TOCT randomized-controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Apr;60:103721.
79. Gretebeck KA, Blaum CS, Moore T, Brown R, Galecki A, Strasburg D, et al. Functional Exercise Improves Mobility Performance in Older Adults With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Phys Act Health*. 2019 Jun;16(6):461–9.
 80. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam T, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011 Dec;8(1):115.
 81. Warburton DER, Jamnik VK, Bredin SSD, Gledhill N. The Physical Activity Readiness Questionnaire for Everyone (PAR-Q+) and Electronic Physical Activity Readiness Medical Examination (ePARmed-X+). *Health Fit J Can*. 2011 Apr 14;3-17 Pages.
 82. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health*. 1990;16:55–8.
 83. Haltom RW, Kraemer RR, Sloan RA, Hebert EP, Frank K, Tryniecki JL. Circuit weight training and its effects on excess postexercise oxygen consumption: *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Nov;31(11):1613.
 84. Wasserman K. The Anaerobic Threshold Measurement to Evaluate Exercise Performance^{1,2}. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Feb;129(2P2):S35–40.
 85. Brown LE, Weir JP. ASEP Procedures Recommendation. I: Accurate assessment of muscular strength and power. *J Exerc Physiol Online*. 2001;4(3):1–21.
 86. Cadenas-Sanchez C, Sanchez-Delgado G, Martinez-Tellez B, Mora-Gonzalez J, Löf M, España-Romero V, et al. Reliability and Validity of Different Models of TKK Hand Dynamometers. *Am J Occup Ther*. 2016 Jul 1;70(4):7004300010p1–9.
 87. 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 Jan;20(1):21–7.
 88. McKay MJ, Baldwin JN, Ferreira P, Simic M, Vanicek N, Burns J, et al. Reference values for developing responsive functional outcome measures across the lifespan. *Neurology*. 2017 Apr 18;88(16):1512–9.
 89. Kear BM, Guck TP, McGaha AL. Timed Up and Go (TUG) Test: Normative Reference Values for Ages 20 to 59 Years and Relationships With Physical and Mental Health

- Risk Factors. *J Prim Care Community Health*. 2017 Jan;8(1):9–13.
90. Ofenheimer A, Breyer-Kohansal R, Hartl S, Burghuber OC, Krach F, Schrott A, et al. Reference values of body composition parameters and visceral adipose tissue (VAT) by DXA in adults aged 18–81 years—results from the LEAD cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Aug;74(8):1181–91.
 91. Ashwell M, Gibson S. Waist-to-height ratio as an indicator of ‘early health risk’: simpler and more predictive than using a ‘matrix’ based on BMI and waist circumference. *BMJ Open*. 2016 Mar;6(3):e010159.
 92. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr*. 2018 Jan;21(1):5–17.
 93. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, et al. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids* [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2005 [cited 2024 May 1]. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/10490>
 94. Levy RB, Andrade GC, Cruz GLD, Rauber F, Louzada MLDC, Claro RM, et al. Três décadas da disponibilidade domiciliar de alimentos segundo a NOVA – Brasil, 1987–2018. *Rev Saúde Pública*. 2022 Aug 8;56:75.
 95. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288–91.
 96. Herdy AH, Caixeta A. Brazilian Cardiorespiratory Fitness Classification Based on Maximum Oxygen Consumption. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 1]; Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016000500389
 97. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. *Vina J*, editor. *PLoS ONE*. 2014 Dec 4;9(12):e113637.
 98. ACSM’s Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 10th edition. In. *Fitness*

Categories for Upper Body Strength for Men and Women by Age updated from 2009 to 2013. Page 85. Table 5.2.

99. Grosicki G, Miller M, Marsh AP. Resistance exercise performance variability at submaximal intensities in older and younger adults. *Clin Interv Aging*. 2014 Jan;209.
100. Corrêa MM, Facchini LA, Thumé E, Oliveira ERAD, Tomasi E. The ability of waist-to-height ratio to identify health risk. *Rev Saúde Pública*. 2019 Feb 7;53:66.
101. Hirsch KR, Blue MNM, Trexler ET, Smith-Ryan AE. Visceral adipose tissue normative values in adults from the United States using GE Lunar iDXA. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019 Nov;39(6):407–14.
102. Maeda SS, Albergaria BH, Szejnfeld VL, Lazaretti-Castro M, Arantes HP, Ushida M, et al. Official Position of the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) on the evaluation of body composition by densitometry—part II (clinical aspects): interpretation, reporting, and special situations. *Adv Rheumatol*. 2022 Apr 1;62(1):11.
103. Esteves GP, Mazzolani BC, Smaira FI, Mendes ES, De Oliveira GG, Roschel H, et al. Nutritional recommendations for patients undergoing prolonged glucocorticoid therapy. *Rheumatol Adv Pract*. 2022 May 6;6(2):rkac029.
104. Pinto AJ, Roschel H, De Sá Pinto AL, Lima FR, Pereira RMR, Silva CA, et al. Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev*. 2017 Jul;16(7):667–74.
105. Blaess J, Geneton S, Goepfert T, Appenzeller S, Bordier G, Davergne T, et al. Recommendations for physical activity and exercise in persons living with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): consensus by an international task force. *RMD Open*. 2024 Apr;10(2):e004171.
106. Esteves GP, Barboza JM, Ribeiro WJD, Fickert VR, Mendes ES, Seguro LPC, et al. Can a 6-Month Exercise Training Program Improve Musculoskeletal Health in Individuals with Systemic Lupus Erythematosus post Glucocorticoid Pulsetherapy? Protocol for a Randomized Controlled Trial. *J Clin Exerc Physiol*. 2024 Sep 1;13(3):85–92.

8. APÊNDICES

APÊNDICE A. Folheto do Recrutamento do Estudo

HC **MEDICINA** **ENRG**

**EXERCÍCIO FÍSICO
PARA MELHORAR A
RESPOSTA A PULSOTERAPIA
EM PESSOAS COM LÚPUS**

Um programa **gratuito** para estudar a influência do exercício físico na saúde óssea e muscular de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

ESTUDO REALIZADO POR UMA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR
Médicos, Nutricionistas e Educadores Físicos

Para mais informações ou dúvidas:
Gabriel Esteves - (17) 99701-8835
Elizabeth Mendes - (11) 95423-0775

COMO SERÁ O PROGRAMA?
DURAÇÃO: 6 MESES
Os voluntários serão sorteados entre os 2 grupos:

- 1 Acompanhamento após pulsoterapia:
 - Exames de sangue e composição corporal;
 - Testes físicos;
 - Avaliações nutricionais.
- 2 Acompanhamento após pulsoterapia:
 - Exames de sangue e composição corporal;
 - Testes físicos;
 - Avaliações nutricionais;
 - Programa de treinamento físico prescrito por educador físico, realizado em casa e monitorado virtualmente.

Os participantes irão comparecer ao Hospital das Clínicas em dias que serão agendados para realizar os exames de sangue e avaliações físicas.

Benefícios

- EXAMES DE ALTA TECNOLOGIA
- ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL
- TREINAMENTO FÍSICO COM ACOMPANHAMENTO DE UM EDUCADOR FÍSICO (GRUPO 2)
- ORIENTAÇÕES DE EXERCÍCIO AO FINAL DO ESTUDO, POR MEIO DE CARTILHAS INSTRUTIVAS (GRUPO 1)

APÊNDICE B. Folheto do Programa de Exercícios



OBJETIVO
 No primeiro bloco de treinamento, nosso objetivo é ajudar você a desenvolver habilidades motoras, aprender a realizar exercícios básicos e desenvolver força, começando com uma baixa intensidade! Vamos começar aquecendo?

AQUECIMENTO

ALONGAMENTO DE CERVICAL PARA OMBRO
 30s (30 segundos)

ALONGAMENTO DO PECTORAL
 30s (30 segundos)

ALONGAMENTO DA CERVICAL PARA OMBRO
 30s (30 segundos)

ALONGAMENTO DE QUADRILHARES
 30s (30 segundos)

ALONGAMENTO DE AQUILES E TENDÃO DE CALCANHAR
 30s (30 segundos)

2

ALONGAMENTO DE TÂMPIOS E OMBROS
 30s (30 segundos)

MOBILIDADE DE OMBROS
 30s (30 segundos)

MOBILIDADE DE OMBROS
 30s (30 segundos)

ALONGAMENTO DE QUADRILHARES
 30s (30 segundos)

ALONGAMENTO DE AQUILES E TENDÃO DE CALCANHAR
 30s (30 segundos)

3

CIRCUITO 30 minutos

ORIENTAÇÕES:

- Realize os próximos 6 exercícios em circuito, com 30 segundos de exercício = 30 segundos de descanso.
- Realize 3 repetições do circuito, descansando 2 a 3 minutos entre cada repetição.

1- SENTAR E LEVANTAR DA CADEIRA

- Dirige os braços sobre o peito.
- Senta e levanta da cadeira, mantendo a postura ereta e os pés totalmente apoiados no chão.
- Dirige lentamente o tronco para trás e glúteos durante todo o movimento.

Adaptação: Para uma cadeira mais baixa ou rígida, use uma almofada sob os pés para fixar o movimento. **Prevenção:** Use uma cadeira mais baixa ou rígida em um ambiente controlado sem a cadeira.

2- AGACHAMENTO

- Abrir as pernas na largura dos ombros.
- Colocar os braços à frente do corpo e manter a coluna ereta.
- Descer empurrando o glúteo para trás, como se estivesse sentado em uma cadeira imaginária.
- Mantém as costas sempre eretas.

3- FLEXÃO DE BRAÇOS INCLINADA

- Posicione os pés na largura do quadril e seus dedos em pé na direção dos ombros.
- Colocar os braços à frente do corpo e manter a coluna ereta.
- Descer os cotovelos e aproximar seu peito da superfície, de maneira que seu corpo todo fique alinhado e desça e suba suavemente.

Adaptação: Realize a flexão com uma parede. **Prevenção:** Faça a flexão com uma parede para evitar a queda.

4- FLEXÃO DE BRAÇOS



1. Posicione seus pés na largura do quadril, e suas mãos um pouco mais afastadas que a largura dos ombros e apoiadas no solo.
2. Dobre seus braços e não mantenha a mesma posição.
3. Agora dobre os cotovelos e aproxime seu peito da superfície, de maneira que seu corpo todo fique alinhado.
4. Desça e suba simultaneamente.

Atenção: Mantenha o fôlego sempre firme e constante.

Precaução: Evite apoiar o corpo no chão, pois isso pode causar dor nos joelhos.

7- ABDOMINAL SUPRA CURTO



1. Coloque a cabeça para cima, preferir flexionada e pés apoiados no chão.
2. Realizar o movimento abdominal, elevando e descendo o tronco.
3. É importante manter a respiração controlada.

Atenção: Não apoiar a cabeça no chão, pois isso pode causar dor no pescoço.

Precaução: Abster-se de realizar este exercício se houver dor no pescoço.

5- ELEVÇÃO PÉLVICA



1. Deite no chão, dobre seus joelhos e apoiar seus pés no chão.
2. Mantenha seus ombros para trás e posicione seu quadril e seus cotovelos de forma que não fique nenhum espaço entre o chão e suas costas.
3. Contraia os glúteos e abdômen, e suba o quadril o mais alto possível mantendo o movimento, e desce lentamente ao solo.

Atenção: Não apoiar a cabeça no chão, pois isso pode causar dor no pescoço.

Precaução: Evite apoiar a cabeça no chão, pois isso pode causar dor no pescoço.

8- PRANCHA FRONTAL



1. Deite sobre o lado esquerdo, dobre os braços e apoiar as mãos no chão na largura dos ombros.
2. Suba o tronco, apoiando-se apenas nos braços e pernas dos pés.
3. Tenha atenção ao peso o máximo de tempo possível, sem abalar ou levantar muito o quadril.

Atenção: Não apoiar a cabeça no chão, pois isso pode causar dor no pescoço.

Precaução: Evite apoiar a cabeça no chão, pois isso pode causar dor no pescoço.



RELAXAMENTO

6 minutos



ALONGAMENTO DE BÍCEPS

Apesar de ser simples, é um exercício que ajuda a relaxar os músculos do braço.



ALONGAMENTO DE OMBROS

Apesar de ser simples, é um exercício que ajuda a relaxar os músculos do ombro.



ALONGAMENTO DE TRÍCEPS E BRAÇOS

Apesar de ser simples, é um exercício que ajuda a relaxar os músculos do braço.



ALONGAMENTO DE POSTERIOR DE COXA E COLUNA

Apesar de ser simples, é um exercício que ajuda a relaxar os músculos da coxa e da coluna.



ALONGAMENTO DE GLÚTEOS

Apesar de ser simples, é um exercício que ajuda a relaxar os músculos do glúteo.



ALONGAMENTO DA COLUNA LOMBAR

Apesar de ser simples, é um exercício que ajuda a relaxar os músculos da coluna lombar.



ALONGAMENTO DE GLÚTEOS E LOMBAR

Apesar de ser simples, é um exercício que ajuda a relaxar os músculos do glúteo e da lombar.

CASO TENHA DÚVIDAS, ENTRE EM CONTATO COM NOSSA EQUIPE:

GABRIEL ESTEVES - (17) 99701-8835 

WILLIAN RIBEIRO - (11) 97137-6587 

JULIANA BARBOZA - (12) 97401-9690 





OBS: Essa é a estrutura do projeto para o primeiro mês que será adaptada com incrementos na intensidade e complexidade dos exercícios mensalmente, totalizando 6 planos de treinamento.

APENDICE C. Programa de Treinamento ENRG – Completo

Programa de Treinamento ENRG

Bloco I



Exercícios: 1- Agachamento com peso corporal; 2- Remada curvada com faixa elástica; 3Elevação Pélvica Solo; 4- Flexão de braços solo; 5- Abdominal curto solo; 6- Prancha frontal;

Método: Circuito Multimodal

Séries: 2-3x / 30 segundos de estímulo x 10-30 segundos de descanso/preparação entre cada exercício.

Cadência: 2011

Intervalo de descanso: 2 minutos após os 6 exercícios.

Intensidade: 3-4 Percepção Subjetiva de Esforço (Borg Adaptada)

Objetivos: Ênfase na técnica e aprendizagem do movimento, sem impacto; baixa intensidade; exercícios alternados por segmento;

Bloco II



Parte I



Parte II



Exercícios: Parte I: 1- Agachamento com peso corporal; 2- Remada curvada com faixa elástica; 3- Flexão plantar (“panturrilhas em pé”); 4- Abdução horizontal de ombro com faixa elástica; 5- corrida estacionária; **Parte II:** 6- Flexão de Braços solo; 7- Elevação pélvica solo; 8- Abdominal curto solo; 9- Prancha frontal; 10 – corrida estacionária;

Método: Circuito Multimodal – 2 partes.

Séries: 2x alterada cada parte / 30 segundos de estímulo x 10-30 segundos entre cada exercício.

Cadência: 2010 (obs: exceção corrida estacionária)

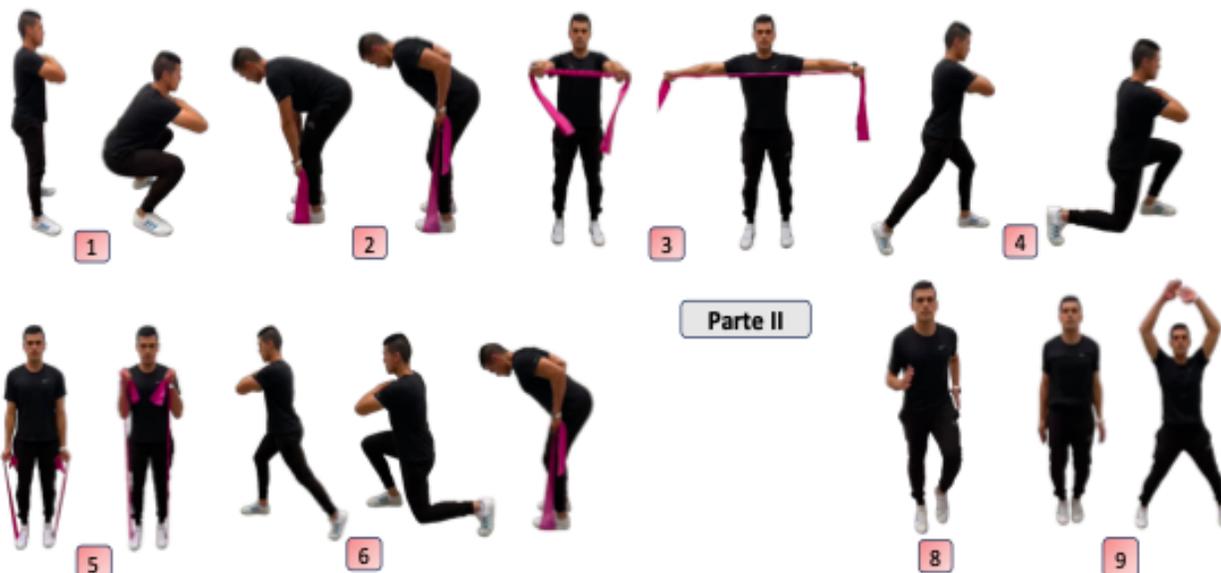
Intervalo de descanso: 2 minutos após cada parte.

Intensidade: 4-5 Percepção Subjetiva de Esforço (Borg Adaptada)

Objetivos: Ênfase na técnica e aprendizagem do movimento; aumento dos exercícios e divisão por partes; exercícios alternados por segmento;

Bloco III

Parte I



Exercícios: Parte I: 1- Agachamento com peso corporal; 2- Remada curvada com faixa elástica; 3- Abdução horizontal de ombro com faixa elástica; 4- Afundo com peso corporal (lado esquerdo); 5- Rosca bíceps com faixa elástica; 6- Afundo com peso corporal (lado direito); 7- Tríceps extensor com faixa elástica; **Parte II:** 8- corrida estacionária; 9- Polichinelos;

Método: Circuito – 2 partes.

Séries: 3x seguidas a parte I / 30 segundos de estímulo x 10-30 segundos entre cada exercício. Parte II 2-3x 15 segundos de estímulo x 5 segundos de descanso passivo.

Cadência: 2110 (obs: exceção corrida estacionária e polichinelos)

Intervalo de descanso: 2 minutos após cada parte.

Intensidade: 5-6 Percepção Subjetiva de Esforço (Borg Adaptada)

Objetivos: Aumento no volume e intensidade; exercícios alternados por segmento; moderado impacto; Se possível, aumento da tensão da faixa elástica;



Exercícios: Parte I: 1- Elevação pélvica; 2- Agachamento com peso corporal; 3- Afundo com peso corporal; 4- Levantamento terra com faixa elástica; 5- Flexão plantar; **Parte II:** 6- Remada curvada com faixa elástica; 7 – Elevação frontal com faixa elástica; 8- Flexão de Braços solo; 9- Prancha frontal; 10- Abdominal remador; **Parte III:** 11- Agachamento com salto curto; 12– corrida estacionária; 13 – Polichinelos;

Método: Circuito – 3 partes.

Séries: 2x alterada parte I e II/ 45” segundos de estímulo x 10-15 segundos entre cada exercício. Parte III 3x 15 segundos de estímulo em cada exercício x 5 segundos de descanso passivo.

Cadência: 1110 (obs: exceção corrida estacionária)

Intervalo de descanso: 2 minutos após cada parte.

Intensidade: 6-7 Percepção Subjetiva de Esforço (Borg Adaptada)

Objetivos: Aumento do volume e intensidade; Aumento do tempo sob tensão; Divisão de partes (membro superior e inferior); aumento do impacto;



Exercícios: **Parte I:** 1- Abdominal curto solo; 2- elevação pélvica solo unilateral; 3- abdominal remador; prancha frontal; **Parte II:** 5- agachamento com salto curto; 6- remada curvada com faixa elástica; 7- polichinelo; **Parte III:** 8- “front hop”; 9- flexão de braços solo; 10- corrida estacionária; **Parte IV:** 11- “lateral hop”; 12- abdução horizontal de ombro com faixa elástica; 13- corrida estacionária.

Método: Circuito – 4 partes.

Séries: 2-3x na sequência parte I/45” segundos de estímulo x 10 segundos entre cada exercício. Parte II, III e IV: 2x cada/ 15-20 segundos de estímulo x sem descanso, transição direta para o próximo exercício.

Cadência: 1010 (obs: exceção agachamento com salto, polichinelo, front hop, lateral hop e corrida estacionária).

Intervalo de descanso: 2-3 minutos após cada parte.

Intensidade: 7-8 Percepção Subjetiva de Esforço (Borg Adaptada)

Objetivos: Aumento do volume e intensidade; priorizar partes mais curtas com aumento do impacto;



Exercícios: **Parte I:** 1- Abdominal curto solo; 2- elevação pélvica solo unilateral; 3- abdominal remador; prancha frontal; **Parte II:** 5- agachamento com salto curto; 6- remada curvada com faixa elástica; 7- polichinelo; **Parte III:** 8- “front hop”; 9- flexão de braços solo; 10- corrida estacionária; **Parte IV:** 11- “lateral hop”; 12- abdução horizontal de ombro com faixa elástica; 13- corrida estacionária.

Método: Circuito – 4 partes.

Séries: 3x na sequência parte I/45” segundos de estímulo x 10 segundos entre cada exercício. Parte II, III e IV: 2-3x cada/ 20-30” segundos de estímulo x sem descanso, transição direta para o próximo exercício.

Cadência: 1010 (obs: exceção agachamento com salto, polichinelo, front hop, lateral hop e corrida estacionária).

Intervalo de descanso: 2-3 minutos após cada parte.

Intensidade: 8-9 Percepção Subjetiva de Esforço (Borg Adaptada)

Objetivos: Aumento do volume e intensidade; priorizar partes mais curtas com aumento do impacto;

APÊNDICE D: Protocolos dos Testes Ergoespirométricos

Protocolo 1.

Tempo (minutos)	Velocidade	Inclinação
01:00	0,0 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
02:00	1,6 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
03:00	3,2 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
04:00	4,0 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
05:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
06:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	2,5 %
07:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	5,0 %
08:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	7,5 %
09:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	10,5 %
10:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	12,5 %
11:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	15,0 %
12:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	17,5 %
13:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	20,5 %
14:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	22,5 %
15:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	25,0 %

Protocolo 2.

Tempo (minutos)	Velocidade	Inclinação
01:00	0,0 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
02:00	1,6 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
03:00	3,2 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
04:00	4,0 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
05:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
06:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
07:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	2,5 %
08:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	5,0 %
09:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	7,5 %
10:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	10,0 %
11:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	12,5 %
12:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	15,0 %
13:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	17,5 %
14:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	20,0 %
15:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	22,5 %

16:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	25,0 %
17:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	27,5 %
18:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	30,0 %

Protocolo 3.

Tempo (minutos)	Velocidade	Inclinação
01:00	0,0 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
02:00	1,6 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
03:00	3,2 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
04:00	4,8 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
05:00	5,6 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
06:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	0,0 %
07:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	2,5 %
08:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	5,0 %
09:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	7,5 %
10:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	10,0 %
11:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	12,5 %
12:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	15,0 %
13:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	17,5 %
14:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	20,0 %
15:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	22,5 %
16:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	25,0 %
17:00	6,4 km.h-1 ⁻¹	27,5 %

APÊNDICE E: Tabela com valores medianos e os extremos do intervalo interquartil para os testes físicos.

Grupo	Tempo	Sentar e Levantar (rep) (mediana)	Sentar e Levantar (rep) (Percentil 125)	Sentar e Levantar (rep) (Percentil 75)	TUG (seg) (mediana)	TUG (seg) (Percentil 25)	TUG (seg) (Percentil 75)	Hand Grip (kg/f) (mediana)	Hand Grip (kg/f) (Percentil 25)	Hand Grip (kg/f) (Percentil 75)	1RM Supino (kg) (mediana)	1RM Supino (kg) (Percentil 125)	1RM Supino (kg) (Percentil 75)	1RM Cadeira Extensora (kg) (mediana)	1RM Cadeira Extensora (kg) (Percentil 25)	1RM Cadeira Extensora (kg) (Percentil 75)
CON	PRE	11.5	10	15.0	6.94	6.075	7.1875	28.75	24.75	32.875	21	16.5	26.5	48.5	41.25	53.75
CON	MID	13.0	11	14.0	6.02	5.850	6.4800	29.50	24.50	31.000	23	20.5	26.0	46.0	40.25	53.75
CON	POST	13.0	13	16.5	6.07	5.790	7.1600	27.50	25.75	30.250	25	20.0	31.0	49.0	45.00	65.00
EX	PRE	14.0	11	17.0	6.30	5.990	6.4600	19.00	17.00	22.000	24	22.0	26.0	42.0	35.00	50.00
EX	MID	14.0	14	16.0	6.31	6.230	6.9100	23.00	22.00	24.000	26	24.0	28.0	45.0	40.00	70.00
EX	POST	16.0	13	19.0	6.01	5.500	6.4700	25.00	23.00	26.000	30	22.0	32.0	50.0	45.00	82.00

APÊNDICE F. Tabela com os valores F e p valores dos testes físicos.

Resultado	Variável	F	P value
Sentar e	Tempo	6.65	0.01
Levantar	Grupo	0.08	0.79
	Tempo:Grupo	0.15	0.86
TUG	Tempo	2.43	0.11
	Grupo	0.02	0.88
	Tempo:Grupo	4.74	0.02
1RM Supino	Tempo	3.65	0.04
Reto	Grupo	0.16	0.69
	Tempo:Grupo	0.35	0.71
1RM Cadeira	Tempo	13.74	<0.0001
Extensora	Grupo	0.02	0.88
	Tempo:Grupo	2.93	0.07
Hand Grip	Tempo	5.24	0.01
	Grupo	0.94	0.35
	Tempo:Grupo	0.81	0.46
VO ₂ _{pico} relativo	Tempo	0.83	0.39
	Grupo	0.08	0.78
	Tempo:Grupo	0.11	0.75
VO ₂ _{pico} absoluto	Tempo	0.54	0.49
	Grupo	0.23	0.65
	Tempo:Grupo	2.22	0.18

APÊNDICE G: Tabela com os valores F e p para os testes de composição corporal

Váriavel	Termo	F	p.value	sig
Circunferência da Cintura	Tempo	6.86	0.01	*
	Grupo	0.93	0.36	
	Tempo:Grupo	0.82	0.47	
Circunferência do Quadril	Tempo	8.77	0.01	*
	Grupo	0.95	0.35	
	Tempo:Grupo	3.7	0.06	
Razão cintura/estatura ²	Tempo	6.91	0.01	*
	Grupo	1.14	0.31	
	Tempo:Grupo	0.87	0.45	
Massa de gordura	Tempo	2.27	0.13	
	Grupo	0.21	0.66	
	Tempo:Grupo	1.82	0.18	
Percentual de Gordura	Tempo	5.86	0.01	*
	Grupo	1.01	0.33	
	Tempo:Grupo	2.7	0.09	
Tecido Adiposo Visceral	Tempo	2.54	0.1	
	Grupo	1.07	0.32	
	Tempo:Grupo	0.09	0.92	
Massa Magra	Tempo	1.36	0.28	
	Grupo	0.12	0.73	
	Tempo:Grupo	0.03	0.97	
Massa Magra Apendicular	Tempo	1.76	0.2	
	Grupo	0	1	
	Tempo:Grupo	0.24	0.79	
Razão massa muscular apendicular/estatura ²	Tempo	1.81	0.19	
	Grupo	0.01	0.92	

	Tempo:grupo	0.24	0.79	
Gordura Andróide	Tempo	2.23	0.13	
	Grupo	1.26	0.28	
	Tempo:grupo	1.43	0.26	
Gordura Ginóide	Tempo	3.89	0.04	*
	Grupo	0.98	0.34	
	Tempo:grupo	3.28	0.06	
