DIEGO SALES DE OLIVEIRA

**Efeitos agudos e crônicos do exercício físico aeróbio em
pacientes com arterite de Takayasu**

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

Programa de: Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2016

DIEGO SALES DE OLIVEIRA

**Efeitos agudos e crônicos do exercício físico aeróbio em
pacientes com arterite de Takayasu**

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

Programa de: Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Diego Sales de

Efeitos agudos e crônicos do exercício físico aeróbio em pacientes com arterite de Takayasu / Diego Sales de Oliveira. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Processos Imunes e Infeciosos.

Orientador: Bruno Gualano.

Descritores: 1.Exercício 2.Arterite de Takayasu 3.Inflamação 4.Citocinas 5.Terapia por exercício 6.Vasculite

USP/FM/DBD-161/16

Dedicatória

Ao meu pai,

Elio Sales de Oliveira, onde quer que esteja.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a **Deus**, por ter me dado forças para acordar cedo todos os dias, enfrentar trens lotados, cansaço físico e mental, e ainda assim ter a vontade de fazer tudo de novo se fosse preciso.

Agradeço ao meu pai **Elio Sales de Oliveira** (*in memoriam*) por tudo que lutou e trabalhou em vida para que eu pudesse hoje fazer tudo o que eu quisesse. A minha mãe, **Marli Soares Lima**, pelo esforço e trabalho exaustivo que tem de estar sempre pronta para apoiar em todas as minhas decisões e me dar suporte para tudo o que faço.

Agradeço imensamente e de forma que nunca será suficiente, ao **Prof. Dr. Luiz Perandini**, ao qual tive o imenso prazer de conhecer na faculdade e que me deu a oportunidade de entrar para o mundo da pesquisa e docência. Se um dia eu for metade da pessoa e professor ao qual você é, estarei honrando tudo aquilo ao qual você batalha para a melhora da nossa profissão.

Agradeço as **Dr^{as}. Ana Lúcia de Sá Pinto** e **Fernanda Rodrigues Lima**, que abriram o seu Laboratório (LACRE) e permitiram que eu fizesse meu mestrado no mesmo, compondo assim o quadro de ótimos profissionais que fazem parte do LACRE.

Agradeço ao meu orientador, **Prof. Dr. Bruno Gualano**, ao qual sempre que eu necessitei esteve presente, para discussões, tabulação de dados, dúvidas e por dar todo o suporte preciso para esse projeto ser realizado. Agradeço ao **Prof. Dr. Hamilton Roschel**, o qual mesmo com seus “puxões de orelha” que são inesquecíveis, sempre colabora para o crescimento profissional e pessoal das pessoas do laboratório. Agradeço a **Dr^a. Fabiana Bennati**, por seu jeito “mãezona” de ser, sempre ajudando os pós-graduandos mais novos e tirando o seu tempo livre para ajudar a todos que necessitam.

Agradeço fortemente o **Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo**, o qual confiou o trabalho a mim, e sempre esteve presente para discussões do trabalho e para novas parcerias. Espero que tenha correspondido com pelo menos a metade do que esperava para esse projeto. Agradeço a **Marilda Guimarães Silva**, pessoa pela qual me ajudou em todo projeto e trabalhou ao meu lado durante todo o processo do mestrado, sempre prestativa para tudo que eu precisei. Agradeço a **Prof^a. Dr^a. Rosa Maria Rodrigues Pereira**, a qual mesmo com seus afazeres, sempre esteve disposta a ajudar e colaborar com esse projeto de alguma forma. Agradeço a **Prof^a. Dr^a. Cláudia Forjaz**, que me aceitou para o estágio PAE e contribuiu muito para meu conhecimento na área e também no projeto na minha banca de qualificação.

Agradeço a todos os companheiros de pesquisa do LACRE. Agradeço imensamente ao **Renato Pereira**, por sempre estar disposto e propício a ajudar e ser um santo para todos nós no Lacre. A **Sheylla Felau**, parceira, a qual mesmo sendo a pessoa que mais pede favores no mundo, esse laboratório não seria o mesmo sem ela. Ao **Saulo Gil (No Hair)** por estar careca de tanto me ajudar a tabular os dados, meus sinceros agradecimentos. A **Cíntia Miyake**, pelas tristezas e emoções vividas juntas no mestrado. Ao **Carlos Merege Filho**, pelos vários bandejões e discussões, o **Reynaldo Rodrigues** por todo seu esforço em me acordar nas disciplinas quando o sono falava mais alto. Agradecer a **Ana Jéssica**, por sempre estar disposta a ajudar e que com certeza um dia será uma ótima pesquisadora e professora na USP. E a todos que contribuem para o laboratório ser um lugar agradável e harmonioso todos os dias.

Agradecer imensamente a todas as pacientes do ambulatório de vasculites que toparam participar do projeto, pois sem elas nada disso teria acontecido. Além disso, agradeço todas as participantes do grupo controle que dispuseram do seu tempo para poder participar desse projeto.

Sumário

Abreviações	i
Lista de figuras	iii
Lista de Tabelas	iv
Resumo	v
Summary.....	vi
1. Introdução	1
2. Objetivos.....	5
2.1. Objetivos geral	6
2.2. Objetivos específicos	6
3. Revisão da Literatura.....	7
3.1 Arterite de Takayasu	7
3.1.1. Conceito	7
3.1.2. Epidemiologia	9
3.1.3. Fisiopatologia	10
3.1.4. Arterite de Takayasu e capacidade aeróbia	11
3.1.5. Arterite de Takayasu, força e capacidade funcional	15
3.1.6. Arterite de Takayasu, função endotelial e exercício físico	16
3.1.7. Arterite de Takayasu e qualidade de vida	20
3.1.8. Arterite de Takayasu e inflamação.....	21
3.1.9. Arterite de Takayasu e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).....	22
3.2.0. Arterite de Takayasu e receptores solúveis de TNF (sTNFR I e sTNFR II)...	23
3.2.1. Arterite de Takayasu e interleucina 6 (IL-6).....	24
3.2.2. Arterite de Takayasu e Interleucina 12 (IL-12).....	25
3.2.3. Arterite de Takayasu e Interleucina 10 (IL-10).....	26

3.2.4. Arterite de Takayasu e Receptor Antagonista de IL-1 (IL-1ra)	26
3.2.5. Arterite de Takayasu e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)....	27
3.2.6. Arterite de Takayasu e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) 28	
3.2.7. Exercício físico e inflamação	29
4. Metodologia.....	33
4.1. Desenho do estudo e casuística	33
4.2. Avaliações do estudo.....	39
4.3. Avaliação clínica	40
4.4. Avaliação cardiorrespiratória	40
4.5. Avaliação da força muscular	42
4.6 Testes funcionais	43
4.7. Avaliação da função endotelial	43
4.8. Exames laboratoriais	44
4.9. Questionário de qualidade de vida e de caminhada	45
4.10. Efeito agudo do exercício aeróbio.....	45
4.11. Análise de citocinas.....	46
4.12. Quantificação das citocinas e receptores solúveis de citocinas.....	46
4.13. Treinamento aeróbio	47
5. Analise estatística	48
6. Resultados.....	49
6.1. Características dos grupos	49
6.2. Comparação entre a capacidade cardiorrespiratória em resposta ao teste cardiopulmonar.....	51
6.3. Comparação entre a força muscular e capacidade funcional do grupo AT e GC.	52
6.4. Comparação entre os questionários de qualidade de vida e de percepção de locomoção (WIQ) entre os grupos AT e GC.	53

6.5. Comparação entre a função endotelial entre os grupos AT e GC.....	54
6.6. Comparação das respostas das citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão de exercício aeróbio.....	55
7. Treinamento aeróbio.....	60
7.1. Dados demográficos, clínicos e terapêuticos das pacientes que participaram do programa de treinamento.....	60
7.2. Comparação entre a capacidade cardiorrespiratória entre o basal e após 3 meses de treinamento aeróbio.....	62
7.3. Comparação entre a força muscular e capacidade funcional entre o basal e 3 meses de treinamento aeróbio.....	65
7.4. Comparação entre os questionários de qualidade de vida e de percepção de locomoção (<i>WIQ</i>) entre o basal e o pós treinamento.....	68
7.5. Comparação entre a função endotelial entre o basal e após 3 meses de treinamento.....	69
7.6. Comparação das concentrações basais de citocinas e receptores solúveis de TNF antes e após o treinamento aeróbio.....	70
7.7. Comparação das respostas das citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão de exercício aeróbio antes e após o treinamento aeróbio.....	72
8. Discussão (Análise transversal e efeito agudo).....	79
8.1. Respostas e comparação da capacidade aeróbia, força e função muscular entre o grupo AT e GC.....	79
8.2. Resposta e comparação da qualidade de vida, walking impairment e função endotelial no grupo AT e GC.....	81
8.3. Resposta e comparação da cinética de citocinas e receptores solúveis de TNF ao exercício físico agudo entre os grupos AT e GC.....	83
9. Discussão (Treinamento aeróbio).....	87
9.1. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio na capacidade aeróbia, força e função muscular de pacientes com AT.....	87

9.2. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio na qualidade de vida, walking impairment questionnaire e função endotelial em pacientes com AT.....	89
9.3. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio na cinética de citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão aguda de exercício aeróbio em pacientes com AT.....	91
10. Conclusões.....	95
11. Sugestões para futuros estudos.....	97
12. Referências bibliográficas	98
ANEXO I. Aprovação do comitê de ética e pesquisa.....	113
ANEXO II. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	114
ANEXO III. Questionário de qualidade de vida – SF-36.....	122
ANEXO IV. Questionário de qualidade de vida – <i>Health assessment questionnaire</i> (HAQ)	123
ANEXO V. Questionário de prejuízo de caminhada – <i>Walking impairment questionnaire</i> (WIQ)	126

Abreviações

ASC – área sob a curva

AT – arterite de Takayasu

DAP – doença arterial periférica

Effect size - tamanho do efeito

FC – frequência cardíaca

FCmax – frequência cardíaca máxima

GC – grupo controle

HAQ – questionário de avaliação de saúde

HDL – lipoproteína de alta densidade

IC – intervalo de confiança

IL-10 – interleucina 10

IL-12 – interleucina 12

IL1ra – receptor antagonista de interleucina 1

IL-1 α – interleucina 1 alfa

IL-1 β – interleucina 1 beta

IL-6 – interleucina 6

IMC – índice de massa corporal

LAV – limiar anaeróbio ventilatório

MHC – complexo de histocompatibilidade principal

NF-kb – fator nuclear kappa B

NK – natural killers

PCR – proteína c reativa

PCRe – ponto de compensação respiratória

PDGF – fator de crescimento derivado de plaquetas

PETCO₂ – pressão parcial de dióxido de carbono ao final de expiração

PETO₂ – pressão parcial de oxigênio ao final da expiração

Rec – recuperação

RER – quociente respiratório

RM – repetições máximas

sTNFR_I – receptor solúvel de fator de necrose tumoral 1

sTNFR_{II} – receptor solúvel de fator de necrose tumoral 2

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

VCO₂ – consumo de dióxido de carbono

VE – ventilação

VE/VCO₂ - valores de equivalente ventilatório de dióxido de carbono

VE/VO₂ - valores de equivalente ventilatório de oxigênio

VEGF – fator de crescimento vascular endotelial

VHS – velocidade de hemossedimentação

VO₂ - consumo de oxigênio

VO₂ pico – consumo de oxigênio pico

WIQ – questionário de comprometimento de caminhada

Δ % - delta percentual

Lista de figuras

Figura 1. Classificação da arterite de Takayasu de acordo com os achados angiográficos	8
Figura 2. Fluxograma dos pacientes e grupo controle do estudo	35
Figura 3. Desenho experimental.....	36
Figura 4. Respostas das citocinas IL-1ra, IL-6, IL-10 e IL-12p70 a uma sessão de exercício aeróbio (60% do VO ₂ máximo) e suas respectivas áreas sob a curva..	56
Figura 5. Respostas do VEGF e PDGF AA uma sessão de exercício aeróbio (60% do VO ₂ máximo) e suas respectivas áreas sob a curva.....	57
Figura 6. Respostas do TNF- α , e seus receptores solúveis (sTNFR I e sTNFR II) a uma sessão de exercício aeróbio (60% do VO ₂ máximo) e suas respectivas áreas sob a curva..	59
Figura 7. Capacidade cardiorrespiratória no basal (Pré) e depois de 12 semanas de intervenção (Pós)	64
Figura 8. Força muscular e Capacidade funcional no basal (Pré) e depois de 12 semanas de intervenção (Pós)	67
Figura 9. Concentrações basais das citocinas e receptores solúveis de TNF no grupo AT antes e após três meses de treinamento aeróbio	71
Figura 10. Respostas das citocinas IL-1ra, IL-6, IL-10 e IL-12p70 a uma sessão de exercício aeróbio e suas respectivas áreas sob a curva.....	73
Figura 11. Respostas do VEGF e PDGF AA a uma sessão de exercício antes e após o treinamento aeróbio e suas respectivas áreas sob a curva.	75
Figura 12. Respostas do TNF- α e seus receptores solúveis a uma sessão de exercício aeróbio antes e após o treinamento aeróbio e suas respectivas áreas sob a curva.....	78

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios classificatórios da arterite de Takayasu	7
Tabela 2. Dados demográficos dos grupos	50
Tabela 3. Dados referentes aos critérios de diagnóstico da AT.....	50
Tabela 4. Dados laboratoriais dos grupos AT e GC	51
Tabela 5. Dados cardiopulmonares referentes aos grupos AT e GC.....	52
Tabela 6. Dados de força e capacidade funcional referente aos grupos AT e GC	52
Tabela 7. Dados referentes aos questionários de qualidade de vida SF-36 e HAQ dos grupos AT e GC.....	53
Tabela 8. Dados referentes ao questionário <i>WIQ</i> dos grupos AT e GC	54
Tabela 9. Dados referentes à avaliação da função endotelial entre os grupos AT e GC....	54
Tabela 10. Dados demográficos dos pacientes submetidos ao treinamento aeróbio.....	61
Tabela 11. Dados referentes aos critérios de diagnóstico da AT dos pacientes submetidos ao treinamento	61
Tabela 12. Dados laboratoriais das pacientes submetidos ao treinamento.....	62
Tabela 13. Dados cardiopulmonares dos pacientes do grupo AT submetidos ao treinamento	63
Tabela 14. Dados de força e capacidade funcional dos pacientes do grupo AT submetidos ao treinamento.	66
Tabela 15. Dados referentes aos questionários SF-36 e HAQ entre o pré e após a intervenção.....	68
Tabela 16. Dados referentes ao questionário <i>WIQ</i> entre o pré e após a intervenção.....	69
Tabela 17. Dados referentes à avaliação da função endotelial entre o pré e após a intervenção.....	70

RESUMO

OLIVEIRA DS. *Efeitos agudos e crônicos do exercício físico aeróbio em pacientes com arterite de Takayasu* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite sistêmica rara caracterizada por oclusão, ectasias, aneurismas e estenose da aorta e seus ramos principais. Consequentemente, pode levar a uma redução no pulso de uma ou mais artérias, diferença nos níveis de pressão sistólica dos membros, presença de sopros (cervicais, cardíacos, axilares e/ou abdominais), além da presença de claudicação vascular (membros e/ou vísceras abdominais) e isquemia periférica, o que por sua vez pode levar a uma maior limitação funcional e consequentemente ao sedentarismo. Esses acometimentos podem, em última análise, levar a uma diminuição da capacidade funcional, da capacidade aeróbia e da força muscular, o que está associado com aumento no risco de mortalidade, assim como já foi demonstrado em outras doenças com manifestações clínicas semelhantes, como a doença arterial periférica (DAP). Nesse sentido, o exercício tem sido apontado como uma estratégia interessante para reduzir esses fatores de risco em pacientes com doenças autoimunes inflamatórias. Entretanto, em pacientes com AT, nenhum estudo até o momento, avaliou a capacidade funcional, a capacidade aeróbia e a força muscular desses pacientes, bem como a segurança da prescrição do exercício por meio da resposta inflamatória a uma sessão aguda de esforço. Da mesma forma, o treinamento aeróbio poderia ser uma potencial estratégia em melhorar essas condições, no entanto, o mesmo ainda foi avaliado nesses pacientes. **Objetivos:** Avaliar os efeitos agudos e crônicos do exercício físico aeróbio em pacientes com AT em remissão. **Métodos:** Em um primeiro momento, a capacidade aeróbia, força e função muscular, qualidade de vida, prejuízo de caminhada (WIQ) e função endotelial, foram avaliadas em 11 pacientes com AT e comparados com 10 controles saudáveis (GC) que foram pareados por sexo, idade e IMC. Além disso, foi avaliada e comparada a cinéticas das citocinas (IL1ra, IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF- α , VEGF e PDGF AA) além dos receptores solúveis de TNF (sTNFR I e sTNFR II) em resposta a uma sessão de exercício aeróbio (~ 60% do VO₂ pico). Uma sub-amostra do grupo AT (n = 6) foi submetida a um programa de treinamento aeróbio por 12 semanas (2 vezes por semana, de 30 a 50 minutos, frequência cardíaca (FC) entre os limiares ventilatórios). Antes e depois do treinamento, a sessão de exercício aeróbio agudo foi realizada e as citocinas e os receptores do TNF solúveis foram avaliados como descrito acima. A capacidade aeróbia, força e função muscular, função endotelial, qualidade de vida e o questionário de caminhada foram avaliados. As citocinas e os sTNFRs foram avaliadas por multiplex. **Resultados:** Pacientes com AT apresentaram uma capacidade cardiorrespiratória, força e função muscular, qualidade de vida e o questionário WIQ prejudicados quando comparados ao grupo controle. Não houve diferença significativa para a função endotelial entre os dois grupos. De forma geral, uma sessão de exercício aeróbio não afeta de forma diferente a cinética de citocinas em pacientes com AT e seus pares saudáveis. O treinamento aeróbio levou a uma melhora da força e função muscular e do questionário WIQ nos pacientes com AT, enquanto a capacidade aeróbia, função endotelial e qualidade de vida permaneceram inalteradas. O programa de treinamento aeróbio não exacerbou as concentrações de citocinas inflamatórias em pacientes com AT; pelo contrário, a citocina pro-inflamatória TNF- α foi diminuída

tanto em repouso como após uma sessão de exercício aeróbio. Além disso, o treinamento aeróbio aumentou os fatores pró-angiogênicos VEGF (em repouso) e PDGF AA (em repouso e em resposta para a sessão de exercício aeróbico). **Conclusões:** Pacientes com AT apresentam a capacidade aeróbia, força e função muscular prejudicada comparada a sujeitos saudáveis. Uma sessão de exercício aeróbio não exacerbou a inflamação em pacientes com AT. Além disso, o treinamento aeróbio pode ser uma intervenção bem tolerada, segura e eficiente capaz de induzir efeitos imunomodulatórios e pró-angiogênicos, como também aumentar a força e a função muscular em pacientes com AT.

Descritores: exercício; arterite de Takayasu; inflamação; citocinas; terapia por exercício; vasculite.

ABSTRACT

OLIVEIRA DS. *Acute and chronic effects of aerobic exercise in Takayasu arteritis patients* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Background: Takayasu arteritis (TA) is a rare systemic vasculitis characterized by occlusion, ectasia, aneurysms and stenosis of the aorta and its main branches. Consequently, it can lead to a reduction in pulse of one or more arteries, a blood pressure difference between arms, bruits presence (neck, heart, axillary and/or abdominal arteries), and the presence of vascular claudication (limbs and/or abdominal arteries) and peripheral ischemia, which in turn can lead to a greater functional limitation and consequently inactivity. These manifestations may cause a decrease in aerobic capacity, muscular strength and muscular function, which is associated with increased risk of mortality, as has been shown in other diseases with similar clinical manifestations, such as peripheral arterial disease (PAD). In this scenario, exercise emerges as a promising therapeutic tool to partially offset these adverse outcomes, similarly as it occurs in many other inflammatory rheumatic diseases. However, in patients with TA, no study to date has evaluated aerobic capacity, muscular strength and function in this patients, as well as the safety of exercise prescription in inflammatory response to an acute session of aerobic exercise. Similarly, aerobic training could be a potential strategy to improve such conditions in these patients, however, until date, no study has evaluated the effects of exercise training program in this patients. **Objectives:** To evaluate the acute and chronic effects of aerobic exercise in patients with TA in remission. **Methods:** At first, aerobic capacity, muscle strength and function, quality of life, walking impairment questionnaire (WIQ) and endothelial function were evaluated in 11 patients with TA and compared with 10 healthy controls (HC) that were matched for sex, age and body mass index (BMI). Furthermore, it was evaluated and compared the cytokines kinetics (IL1ra, IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF- α , VEGF and PDGF) and soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) in response to an acute session of aerobic exercise (~ 60% VO_2 peak). A sub-sample from TA group (n=6) underwent a 12-week exercise training program (12 weeks, 2 times a week, 30 to 50 minutes, heart rate (FC) between the ventilatory threshold). Before and after training, the acute session of aerobic exercise was performed and cytokines and soluble TNF receptors were assessed as described above. Muscle strength and function, aerobic capacity, endothelial function, quality of life, and walking impairment scores were evaluated. Cytokines and sTNFRs were assessed by multiplex. **Results:** TA patients showed impaired aerobic capacity, muscle strength and function, worst quality of life and walking impairment compared to their healthy counterparts. There was no significant difference in endothelial function between the two groups. The acute session of aerobic exercise lead to overall similar responses on cytokine kinetics in TA and HC groups. The exercise training program improved muscle strength and function, whereas aerobic capacity, quality of life, and endothelial function parameters remained generally unchanged. The exercise training program did not exacerbate inflammatory cytokines in TA patients; on the contrary, the pro-inflammatory cytokine TNF- α was diminished both at resting and following the acute session of aerobic exercise. In addition, the exercise training program increased the pro-angiogenic factors VEGF (at resting) and PDGF AA (at resting and in response to the acute session of aerobic exercise). **Conclusions:** Patients

with TA has an impaired aerobic capacity, muscle strength and function compared to healthy subjects. An acute session of aerobic exercise does not exacerbate inflammation in these patients. Furthermore, exercise could be a well-tolerable, safe and efficient intervention able to induce immunomodulatory and pro-angiogenic effects as well as to increase muscle strength and function in TA patients.

Descriptors: exercise; Takayasu arteritis; inflammation; cytokines; exercise therapy; vasculitis.

1. Introdução

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite sistêmica rara que acomete primariamente vasos de grande calibre, tais como a aorta e seus ramos principais (Lupi-Herrera et al., 1977; Kerr et al., 1994; Takayasu et al., 1977).

As principais manifestações da AT são claudicação vascular dos membros, diminuição do pulso das artérias braquiais, diferença de pressão sistólica nos membros superiores (> 10 mmHg) e/ou a presença de sopro em subclávia ou aorta abdominal (Arend et al., 1990). A AT afeta principalmente indivíduos com a idade menor que 40 anos, e sexo feminino, na razão de 1,2-9 mulheres: 1 homem (Koide, 1992; Johnston et al., 2002; Brunner et al., 2010).

Do ponto de vista fisiopatológico ocorre um processo inflamatório na camada média e adventícia dos vasos sanguíneos. Este processo, por sua vez, pode levar a formação de estenoses, oclusões, ectasias e/ou aneurismas dos vasos acometidos (Nasu, 1963; Kosuka et al., 1968; Lupi-Herrera et al., 1977; Kerr et al., 1994; Matsunaga et al., 1997). Consequentemente, pode levar a uma redução no pulso de uma ou mais artérias, diferença nos níveis de pressão sistólica dos membros, presença de sopros (cervicais, cardíacos, axilares e/ou abdominais), além da presença de claudicação vascular (membros e/ou vísceras abdominais) e isquemia periférica (Lupi-Herrera et al., 1977; Kerr et al., 1994).

A presença desses acometimentos em outras doenças que apresentam sintomas similares a AT, como a doença arterial periférica (DAP), está associada a uma redução da capacidade funcional, capacidade aeróbia e força muscular (Mauer et al., 2010; Parmenter et al., 2013). Além disso, pacientes com AT apresentam um alto nível de colesterol total e triglicérides e baixos nível de HDL (Carvalho et al., 2009). Baixos

níveis de HDL em pacientes com DAP associam-se com uma piora dos sintomas de claudicação durante o exercício, o que consequentemente leva a uma piora do consumo máximo de oxigênio nesses sujeitos (Mauer et al., 2010). Embora a causa da redução da capacidade funcional e aeróbia, e da força muscular não estejam claras, essas medidas estão associadas com o aumento de mortalidade na população geral (Metter et al., 2002; Faselis et al., 2014), o que sugere a importância da avaliação dessas medidas em pacientes com AT.

Adicionalmente, o exercício físico tem sido apontado como uma estratégia interessante para a melhora da capacidade funcional, aeróbia e da força muscular na população geral (Souza et al., 2014; Frank et al., 2015) e em doenças autoimunes sistêmicas sem exacerbar os sintomas da doença (Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2013; Alemo Munters et al., 2014). A prática do treinamento aeróbio e de força em pacientes com artrite reumatoide tem se mostrado eficaz na melhora da capacidade aeróbia e da capacidade funcional, sem aumentar a dor ou atividade da doença nesses pacientes (Iversen e Brandenstein, 2012). Da mesma forma, em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico a prática do exercício aeróbio e de força se mostrou segura e eficaz em melhorar a capacidade aeróbia e a força, além de diminuir a fadiga e melhorar o *status* funcional nesses pacientes (Ramsey-Goldman et al., 2000).

O processo inflamatório na AT faz com que esses pacientes apresentem significativa disfunção endotelial (Filer et al., 2003; Alibaz-Oner et al., 2013), aumentando assim o risco de doenças cardiovasculares e mortalidade. O treinamento físico aeróbio tem sido associado com uma melhora da função endotelial tanto em sujeitos saudáveis (de Souza et al., 2000; Bruder-Nascimento et al., 2015) quanto em pacientes com doenças autoimunes sistêmicas (dos Reis-Neto et al., 2013; Metsios et al., 2014). Em pacientes com DAP, a incapacidade de caminhar por longos períodos

sem sentir dor e a gravidade da doença, aparentam estar associadas diretamente com a função endotelial prejudicada desses pacientes (Grenon et al., 2014; Silva et al., 2015), sendo que o treinamento aeróbio tem sido prescrito como uma alternativa para a melhora da função endotelial prejudicada desses indivíduos (Mika et al., 2013; Januszek et al., 2014).

As manifestações clínicas da AT como síncope, vertigem, claudicação de membros, cefaleias e fadiga faz com que esses pacientes apresentem uma qualidade de vida prejudicada quando comparada a sujeitos saudáveis (Abularrage et al., 2008; Akar et al., 2008; Yilmaz et al., 2013). O treinamento aeróbio tem sido apontado como uma importante ferramenta para melhorar a qualidade de vida em diversas doenças crônicas (Gartenmann et al., 2002; Tsai et al., 2002; Carvalho et al., 2005; Guidon e McGee, 2013). Nas doenças com características semelhantes à AT, como a DAP, Gartenmann et al. (2002) demonstraram que o treinamento aeróbio melhora a qualidade de vida e o tempo e distância de caminhada sem dor, o que foi corroborado por Tsai et al. (2002). Uma vez que o treinamento aeróbio poderia ter uma influência na qualidade de vida de pacientes com AT, é importante avaliar se o treinamento aeróbio é seguro nessa população do ponto de vista inflamatório.

Evidências sugerem que o processo inflamatório na AT também acarreta em um aumento de citocinas pro-inflamatórias (como exemplo: IL-12 e TNF- α) e uma diminuição da IL-10, apresentando um padrão TH1 (Tripathy et al., 2004; Tripathy et al., 2006; Verma et al., 2005). Tripathy et al. (2004) demonstraram que pacientes com AT em remissão de doença apresentam um aumento de TNF- α e IL-12 e uma diminuição da IL-10 comparado a sujeitos saudáveis, o que contribui para a inflamação persistente da doença. Tripathy et al. (2006) demonstraram uma correlação positiva entre atividade da doença e níveis de TNF- α em pacientes com AT, enquanto Verma et

al. (2005) viram aumento de IL-12 apenas em pacientes com atividade da doença, comparado a pacientes em remissão e sujeitos saudáveis. Dessa forma, estratégias que possam atenuar o perfil inflamatório dessa doença, devem ser empregadas nesses pacientes.

Além de o exercício físico ser uma estratégia potencial para reverter os sintomas e disfunções anteriormente mencionados, estudos recentes têm sugerido um efeito anti-inflamatório do exercício (Pedersen e Petersen, 2005; Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000; Ploeger et al., 2009). O exercício aeróbio apresenta evidências da sua ação anti-inflamatória tanto em indivíduos saudáveis (Sloan et al., 2007, Rauramaa et al., 2004), quanto em pacientes com doenças crônicas, como a insuficiência cardíaca (de Meireles et al., 2010), diabetes mellitus tipo 2 (Kadoglou et al., 2007) e o lúpus eritematoso sistêmico (Perandini et al., 2015), sendo assim um potente aliado em doenças inflamatórias (Benatti e Pedersen, 2015).

Quando avaliado o efeito agudo do exercício físico aeróbio, observa-se, de modo geral, um aumento das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias ao término do esforço, com subsequente retorno aos valores basais após duas ou três horas de recuperação (Petersen e Pedersen, 2005; Mathur e Pedersen, 2008). A primeira citocina a ter sua produção elevada é a IL-6, com subsequente aumento das citocinas anti-inflamatórias, como IL-1ra, IL-10 e receptores de TNF (Petersen e Pedersen, 2005). O retorno para os valores basais ocorre no mínimo duas horas após o término do exercício (Pedersen e Hoffman-Goetz, 2000).

Quando ocorre uma somatória desses estímulos agudos, ou seja, o treinamento aeróbio feito de forma crônica, também tem se observado um efeito anti-inflamatório do exercício tanto em sujeitos saudáveis como em pacientes com doenças crônicas (Adamopoulos et al., 2002; Kadoglou et al., 2007; Sloan et al., 2007; Ribeiro et al.,

2012). Sloan et al. (2007) demonstraram que um programa de treinamento aeróbio diminuía a produção de TNF em resposta ao mesmo estímulo (infusão de lipopolissacarídeo) em sujeitos saudáveis. Em pacientes que sofreram infarto do miocárdio, Ribeiro et al. (2012) demonstraram que o treinamento aeróbio aumentou a IL-10 melhorando o perfil inflamatório nessa doença. Em pacientes que apresentam inflamação sistêmica de baixo grau, como a insuficiência cardíaca e o diabetes, o treinamento aeróbio levou a uma redução das concentrações de citocinas inflamatórias, como o TNF α e IL-6, e uma redução da proteína C reativa (PCR) (Adamopoulos et al., 2002; Kadoglou et al., 2007).

Apesar das evidências dos benefícios do exercício físico em sujeitos saudáveis e pacientes com doenças autoimunes sistêmicas, nenhum estudo até o presente momento verificou a segurança dessa prática em pacientes com AT. Além disso, há uma preocupação que o exercício físico poderia exacerbar o processo inflamatório desses pacientes, o que poderia piorar o quadro clínico e a evolução da doença. Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, o exercício aeróbio agudo levou a pequenas alterações no perfil de citocinas inflamatórias com um retorno aos valores basais após 24 horas do término da sessão de exercício (Perandini et al., 2015). Da mesma forma, o exercício aeróbio crônico nesses pacientes, levou a uma redução de citocinas pró e anti-inflamatórias, deixando-as com valores próximos dos sujeitos saudáveis, indicando um efeito imunomodulador do treinamento nesses pacientes (Perandini et al., 2014). Esses resultados indicam uma potencial segurança do exercício físico aeróbio em pacientes com doenças autoimunes inflamatórias. Entretanto, a despeito da potencial relevância do exercício em pacientes com AT, ao nosso conhecimento, não há estudos com essa população.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Investigar os efeitos agudos e crônicos do exercício físico aeróbio em pacientes com AT.

2.1 Objetivos específicos

- 1) Avaliar e comparar os indicadores de capacidade aeróbia e da qualidade de vida entre pacientes com AT e o grupo controle (GC).
- 2) Avaliar e comparar a força e a função muscular de pacientes com AT e GC.
- 3) Avaliar e comparar a função endotelial de pacientes com AT e GC.
- 4) Comparar a resposta das citocinas (IL1ra, IL-6, IL-10, IL-12p70, VEGF, PDGF, TNF- α) e receptores solúveis (sTNFR1 e sTNFR2) em uma sessão aguda de exercício aeróbio moderado em pacientes com AT e GC.
- 5) Verificar o efeito de três meses de treinamento aeróbio na capacidade aeróbia e qualidade de vida em pacientes com AT.
- 6) Verificar o efeito de três meses de treinamento aeróbio na força e função muscular em pacientes com AT.
- 7) Verificar o efeito de três meses de treinamento aeróbio na função endotelial em pacientes com AT.
- 8) Verificar o efeito de três meses de treinamento aeróbio na resposta das citocinas (IL1ra, IL-6, IL-10, IL-12p70, VEGF, PDGF, TNF- α) e receptores solúveis (sTNFR1 e sTNFR2) em pacientes com AT.

3. Revisão da Literatura

3.1 Arterite de Takayasu

3.1.1. Conceito

A AT é uma vasculite sistêmica rara que acomete primariamente vasos de grande calibre, tais como a aorta e seus ramos principais (Lupi-Herrera et al., 1977; Kerr et al., 1994). É uma doença caracterizada por períodos de remissões e exacerbação da doença. A classificação da AT é feita de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (Arend et al., 1990).

Tabela 1: Critérios classificatórios da arterite de Takayasu de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia.

Critério	Definição
Idade de início ≤ 40 anos	Início dos sinais ou sintomas sugestivos de AT em idade ≤ 40 anos.
Claudicação de extremidades	Surgimento ou exacerbação de fadiga e desconforto em musculatura de uma ou mais extremidades aos movimentos, principalmente nos membros superiores.
Diminuição do pulso da artéria braquial	Diminuição do pulso em uma ou ambas as artérias braquiais.
Diferença de pressão arterial > 10 mmHg	Diferença de pressão arterial sistólica superior a 10 mmHg nos membros superiores.
Sopro em subclávia ou aorta abdominal	Sopro observado à ausculta de uma ou de ambas as artérias subclávias ou na aorta abdominal.
Alterações arteriográficas	Estreitamento ou obstrução da aorta, de seus ramos primários, ou de grandes artérias proximais dos membros superiores ou membros inferiores, excluindo-se aterosclerose, displasia fibromuscular e causas semelhantes. As alterações são geralmente focais ou segmentares.

AT - arterite de Takayasu

Arend et al., 1990.

Em termos de progressão natural da doença, pacientes com AT poderão apresentar três fases distintas da doença: uma fase sistêmica precoce com sintomas constitucionais (febre, mal-estar, suor noturno, anorexia e perda de peso). A segunda fase ou fase vascular, onde sintomas constitucionais são seguidos de características vasculares como sensibilidade e dor ao longo dos vasos. A terceira fase é a de remissão, quiescente, fibrótica e oclusiva caracterizada pela inatividade da doença (Vaidesswar e Deshpande, 2013). A fase ativa ou aguda da doença que é de difícil diagnóstico, pode entrar em remissão espontaneamente em três meses ou pode progredir de forma insidiosa e implacável por meses ou anos até a fase crônica (Vaidesswar e Deshpande, 2013). A remissão pode não ocorrer em até um quarto dos indivíduos (Parra e Perler, 2003).

A angiografia é o padrão ouro para avaliar o nível de lesão vascular na AT, sendo que desde 1994 foi proposta uma classificação detalhada do padrão de envolvimento na AT (Figura 1), de acordo com os achados angiográficos (Hata et al., 1996).

Figura 1: Classificação da arterite de Takayasu de acordo com os achados angiográficos, adaptado de Hata et al.(2012)

3.1.2. Epidemiologia

A AT é uma doença inflamatória sistêmica rara encontrada principalmente na Ásia, Europa e em países latino americanos, com uma incidência estimada entre 0,7 a 2,6 por milhão de pessoas (Hall, 1985; Watts et al., 2011; Dreyer et al., 2011; Balbir-Gurman e Braun-Moscovici, 2012; Birlik et al., 2015; Mohammad e Mandl, 2015).

A doença geralmente se apresenta na 2ª ou 3ª década de vida, acometendo principalmente indivíduos do sexo feminino, na razão de 1,2-9 mulheres para cada 1 homem (Koide, 1992; Johnston, 2002; Brunner et al., 2010).

O prognóstico da doença melhorou de forma significativa na última década, o que pode ser devido ao diagnóstico precoce, sendo possível agora graças a ferramentas de imagens não invasivas de diagnóstico e a melhora no tratamento médico (Ohigashi, 2012). A mortalidade em pacientes com AT parece variar entre 3 e 15% sem causas óbvias (Alibaz-Oner et al., 2013).

Os tratamentos mais recentes têm aumentando de forma significativa a sobrevida de pacientes com AT. O uso de biológicos tem se mostrado uma boa opção para pacientes refratários ao uso de corticosteroides e/ou imunossupressores (Mekinian et al., 2015). Além disso, o uso da cirurgia vascular é importante para o tratamento de pacientes com artéria estenosada ou ocluída, além de ajudar a reverter algumas características da doença, como a hipertensão renovascular (Macsimowicz-Mckinnon et al., 2007). Porém, mesmo com as melhoras no tratamento da AT e consequentemente melhora do prognóstico, ainda não há cura para a doença que por suas características clínicas pode reduzir de forma significativa à expectativa de vida desses pacientes.

3.1.3. Fisiopatologia

A AT é uma vasculite sistêmica inflamatória caracterizada por dilatação, estenose, aneurisma ou oclusão da aorta e seus ramos principais. A causa da AT ainda é desconhecida, porém, fatores infecciosos (Timmeren et al., 2014) genéticos (Saruhan-Direskenelli et al., 2013), ambientais (Wen et al., 2012) e autoimunes (Saaudon et al., 2015) parecem estar envolvidos.

A fisiopatogênese da doença não é totalmente conhecida, porém mecanismos autoimunes parecem ter um papel fundamental no desenvolvimento da doença (Saaudon et al., 2015). Do ponto de vista fisiopatológico, um estímulo desconhecido desencadeia a proteína do choque HSP-65 no tecido aórtico, que por sua vez, induz o complexo de histocompatibilidade principal de classe I relacionado à cadeia alfa (MHC-I) (Seko et al., 1994; Seko et al., 2004). As células T gama/delta e as células natural *killer* (NK) expressam os receptores NKG2D que reconhecem o MHC-I alfa nas células vasculares lisas, e liberam perforinas, resultando em inflamação vascular aguda (Seko et al., 1994; Chauhan et al., 2007). Essa inflamação aguda é precedida por um aumento de citocinas pró-inflamatórias que aumentam o recrutamento de células mononucleares para dentro da parede vascular. Uma infiltração de células T ocorre e essas células reconhecem um ou mais antígenos apresentados por um epitopo compartilhado associado a um complexo de histocompatibilidade principal em alelos específicos das células dendríticas, sendo essas ativadas por *Toll-like receptors* (Arnaud et al., 2011).

Os linfócitos Th1 por sua vez, induzem a formação de células gigantes através da produção de interferon- γ (INF- γ), e ativam macrófagos que liberam o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) resultando em aumento da neovascularização e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), resultando em migração e

proliferação de células musculares lisas para a camada íntima da artéria (Arnaud et al., 2011). As células TH17 induzidas pela interleucina-23 também contribuem para a lesão vascular através da ativação e infiltração de neutrófilos (Arnaud et al., 2011).

Embora ainda controverso, as células dendríticas podem cooperar com os linfócitos B e desencadear a produção de anticorpos anti-endoteliais, resultando em citotoxicidade dependente do complemento contra as células endoteliais (Chauhan et al., 2006; Arnaud et al., 2011). Embora não se conheça completamente a causa e a fisiopatogênese da AT, o conhecimento desses mecanismos tem evoluído de forma significativa nos últimos anos, e assim, surgido novos tratamentos para a doença.

3.1.4. Arterite de Takayasu e capacidade aeróbia

O processo inflamatório da AT pode levar a formação de estenoses, oclusões, dilatação e/ou aneurismas dos vasos acometidos (Lupi-Herrera et al., 1977; Kerr et al., 1994). Como resultado, pode levar a uma redução no pulso de uma ou mais artérias, diferença nos níveis de pressão sistólica dos membros, presença de sopros (cervicais, cardíacos, axilares e/ou abdominais), além da presença de claudicação vascular (membros e/ou vísceras abdominais) e isquemia periférica (Lupi-Herrera et al., 1977; Kerr et al., 1994), o que consequentemente, levaria a uma maior limitação funcional e sedentarismo, diminuindo a capacidade aeróbia desses indivíduos. Porém, mesmo que na teoria isso possa acontecer, ainda não há dados na literatura comparando a capacidade aeróbia de pacientes com AT e sujeitos saudáveis.

A doença arterial periférica (DAP) é uma doença caracterizada por estenose ou oclusão arteriosclerótica da porção distal das artérias o que, em última análise, leva a apresentação de sintomas vasculares similares a AT, caracterizando-se por quadro de

claudicação vascular (Murabito et al., 2002). Com a progressão natural da DAP, além da claudicação vascular, ocorre uma redução do *endurance* muscular, prejuízos da capacidade de caminhada e da qualidade de vida, falta de condicionamento físico e sedentarismo (Bylund-Fellenius et al., 1981; Hiatt et al., 1992; Hiatt et al., 1994).

Em pacientes com DAP, o comportamento sedentário correlaciona-se com uma piora da inflamação e do perfil cardiometabólico (Mauer et al., 2010; Pande et al., 2015; Farah et al., 2015). Pande et al. (2015) demonstraram que a inflamação sistêmica, indicada por níveis elevados da expressão gênica de TNF- α e níveis plasmáticos de IL-6 e PCR, são associados com um maior prejuízo no tempo de caminhada em pacientes com DAP. Farah et al. (2016) observaram que o comportamento sedentário nesses pacientes se correlaciona positivamente com aumento dos níveis de glicose sanguínea, fibrinogênio e PCR e negativamente com os níveis de HDL. Mauer e colaboradores (2010) demonstraram que baixos níveis de HDL em pacientes com DAP associam-se com uma piora dos sintomas de claudicação durante o exercício nesses sujeitos. Portanto, o perfil inflamatório encontrado nessa doença, além do perfil metabólico prejudicado, pode afetar negativamente o consumo de oxigênio desses pacientes.

Dessa forma, pacientes com DAP apresentam a capacidade aeróbia diminuída quando comparado a sujeitos saudáveis (Crowther et al., 2007; Dziubek et al., 2015). Os motivos para essa diminuição podem ser variados, porém uma diminuição no transporte de oxigênio e nutrientes frente à isquemia crônica, parece ser um dos principais motivos (Gardner e Poehlman, 1995).

O perfil inflamatório e cardiometabólico prejudicado da DAP se assemelha ao de pacientes com AT, que por sua vez apresentam alta prevalência de síndrome metabólica (Silva et al., 2013). Esses pacientes apresentam uma maior frequência de hipertensão e dislipidemia além de maiores níveis de insulina e de PCR (Silva et al., 2013). Além

disso, pacientes com AT apresentam um alto nível de colesterol total e triglicérides e baixos níveis de HDL (Carvalho et al., 2009). Uma vez que tanto o perfil inflamatório como o cardiometabólico aparentemente afetam negativamente o consumo de oxigênio máximo, e pacientes com AT apresentam um prejuízo nesses dois perfis, é importante avaliar se a capacidade aeróbia dessas pacientes está diminuída.

O treinamento aeróbio tem sido recomendado como uma estratégia não farmacológica em pacientes com DAP, sendo a caminhada o exercício mais prescrito para essa população, principalmente pela sua alta eficácia (72,5% dos pacientes melhoram com essa intervenção (Wolosker et al., 2004) e pelo baixo risco (sem notificação de eventos adversos) (Leng et al., 2000). Para tanto, os pacientes com DAP são orientados a caminhar com intensidade suficiente para o surgimento da claudicação. A caminhada é então interrompida até o alívio da dor, quando então, é retomada e assim sucessivamente pelo período que durar a sessão de exercício (Hiatt et al., 1992).

A caminhada melhora a capacidade aeróbia em pacientes com DAP como demonstrado por diversos estudos (Gardner et al., 2001; Gardner et al., 2002; Gardner et al., 2005). Além da caminhada, o treinamento aeróbio com ergômetro de braço (Walker et al., 2000), elíptico (Collins et al., 2003) e cicloergômetro (Sanderson et al., 2006) também são efetivos em melhorar o consumo de oxigênio pico nesses pacientes. Além disso, uma melhora na função cardiovascular demonstrada por uma diminuição na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca de repouso, pode ser observada nesses pacientes após o treinamento aeróbio (Manfredini et al., 2008).

Nas doenças autoimunes sistêmicas, o treinamento aeróbio também tem demonstrado melhorar a capacidade aeróbia sem exacerbar seus sintomas ou a atividade da doença. Em pacientes com artrite reumatoide, diversos estudos tem demonstrado

uma melhora significativa na capacidade aeróbia com o treinamento sem exacerbação da doença (Minor et al., 1989; Ekdahl et al., 1990; Baslund et al., 1993). Um programa de treinamento aeróbio de 12 semanas foi efetivo em melhorar a tolerância ao esforço, capacidade aeróbia, qualidade de vida e depressão em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Carvalho et al., 2005). Da mesma forma, 12 semanas de treinamento aeróbio foi eficaz em aumentar a atividade de enzimas mitocondriais musculares e a capacidade aeróbia na dermatomiosite/poliomiosite (Alemo Munters et al., 2013). Além disso, o exercício aeróbio foi capaz de diminuir a atividade da doença, o que pode ter sido mediado pela melhora no condicionamento aeróbio (Alemo Munters et al., 2013).

Assim, pacientes que apresentam a claudicação intermitente como manifestação clínica, como a DAP, apresentam uma diminuição da capacidade aeróbia. Leeper et al. (2013) demonstraram que uma capacidade de realizar exercícios físicos reduzida é o maior indicador de mortalidade em pacientes com DAP. Na população em geral, a diminuição da capacidade aeróbia tem sido associada com todas as causas de mortalidade (Kodama et al., 2009). Portanto, se faz importante à avaliação da capacidade aeróbia em pacientes com AT. O treinamento aeróbio parece ser efetivo em melhorar a capacidade aeróbia na DAP e nas doenças autoimunes sem exacerbar a atividade da doença. Além disso, existe uma relação inversa entre o nível da capacidade aeróbia e o risco de mortalidade por todas as causas (Kodama et al., 2009), sendo o treinamento aeróbio o mais potente auxiliar em reverter a capacidade aeróbia prejudicada do indivíduo.

3.1.5. Arterite de Takayasu, força e capacidade funcional

Da mesma forma que a capacidade aeróbia, não existem dados na literatura avaliando a força e a capacidade funcional em pacientes com AT. Em pacientes com DAP, a força e a capacidade funcional estão diminuídas quando comparadas a sujeitos saudáveis (Dziubek et al., 2015). As limitações físicas que esses pacientes apresentam são multifatoriais, porém podemos citar como exemplos a severidade da estenose, a diminuição da perfusão tecidual e, conseqüentemente, a diminuição do metabolismo celular (Anderson et al., 2009).

Em pacientes com DAP, a diminuição da massa magra em membros inferiores parece ser o maior indicador da diminuição da capacidade aeróbia e do desempenho físico independente do grau de estenose (Ryan et al., 2000). Esses pacientes apresentam uma menor força para fazer a dorsiflexão, o que por sua vez os atrapalha a executar tarefas que exijam a força das extremidades distais, como o próprio caminhar (Scott-Okafor et al., 2001). Essa diminuição da força de dorsiflexão é explicada pelos baixos níveis de atividade física desses sujeitos e uma capacidade de caminhar prejudicada devido à isquemia (Atkins e Gardner, 2004).

O treinamento aeróbio em pacientes com DAP parece ser efetivo em melhorar a função física desses sujeitos (Regesteiner et al., 1996; Guidon e McGee, 2013). Comparando o treinamento aeróbio com o de força na melhora da capacidade funcional em pacientes com DAP, Regesteiner et al. (1996) submeteram pacientes com DAP em três grupos (treinamento de força, treinamento aeróbio e grupo controle), sendo o treinamento feito por 24 semanas, e os pacientes avaliados na 12ª e 24ª semana. Os pesquisadores demonstraram que 24 semanas foram mais efetivas do que 12, e o que o treinamento aeróbio foi melhor que o de força nos ganhos de capacidade funcional.

Guidon e McGee (2013) usaram um protocolo de treinamento aeróbio por 12 meses em pacientes com DAP, e avaliaram a capacidade funcional desses sujeitos após 12 semanas e após 12 meses de treinamento. Após 12 semanas de treinamento aeróbio houve uma tendência em melhorar a capacidade funcional nesses sujeitos, sendo que após 12 meses houve uma melhora significativa no grupo DAP que fez o treinamento aeróbio comparado ao grupo DAP sem treinamento. Por sua vez, King et al. (2012) não viram melhoras significativas na capacidade funcional em pacientes com DAP após 12 semanas de treinamento aeróbio. Os autores concluem que a intensidade e a duração do treinamento precisam ser maiores para achar melhoras significativas nesses sujeitos.

Uma diminuição da força e função muscular, assim como a capacidade aeróbia, é associada fortemente e inversamente com várias condições clínicas, como doenças cardiovasculares, doença arterial periférica, câncer, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite reumatoide e pacientes em condições críticas (Volaklis et al., 2015). O treinamento aeróbio parece ser efetivo em melhorar a força e função muscular em pacientes com sintomas e características similares a AT, o que torna interessante a medida dessas capacidades nessa doença. Além disso, a diminuição da capacidade aeróbia, capacidade funcional e da força muscular está estritamente ligada ao sedentarismo em indivíduos com doenças crônicas, o que por sua vez, contribui para um maior risco cardiovascular nesses pacientes.

3.1.6. Arterite de Takayasu, função endotelial e exercício físico

As complicações cardiovasculares são as principais causas de mortalidades em pacientes com AT (Rose e Sinclair-Smith, 1980; Sharma et al., 1998). Pacientes com AT podem cursar com diversas manifestações cardiovasculares como hipertensão,

aneurismas, regurgitação aórtica, acidente vascular encefálico, hipertrofia e insuficiência cardíaca (Lee et al., 2012). A causa desses eventos pode ser variada, porém, uma função endotelial comprometida nesses pacientes parece ter grande importância para o surgimento de eventos cardiovasculares (Espinola-Zavaleta et al., 2009; Alibaz-Oner et al., 2014).

O endotélio é uma camada que reveste a parte interna dos vasos sanguíneos, sendo um extenso tecido celular que recobre toda a malha vascular, desde grandes veias e artérias até pequenos vasos, arteríolas e capilares (Teixeira et al., 2013). O endotélio contribui para a homeostase vascular e possui múltiplas funções endócrinas, autócrinas e parácrinas (Barbato e Tzeng, 2004); por isso, é responsável pela síntese de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras.

O endotélio íntegro desempenha um papel protetor do vaso sanguíneo. Essa ação acontece através de estímulos fisiológicos, como o estresse de cisalhamento (*shear stress*) exercido pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, que resulta na formação de óxido nítrico (NO), cuja função é manter o vaso sanguíneo em um estado constante de vasodilatação (Machado e Bonagamba, 1992; Teixeira et al., 2013). Por outro lado, a endotelina-1 age em sentido oposto ao NO, com efeito vasoconstritor (Luscher et al., 1993; Teixeira et al., 2013).

A disfunção endotelial é caracterizada por um desbalanço entre vasodilatação e vasoconstrição, e está relacionada à aterosclerose e aos eventos cardiovasculares (Teixeira et al., 2013). A mesma é também caracterizada por um desequilíbrio entre mediadores que regulam o tônus vascular e a hemostasia (Teixeira et al., 2013).

O processo inflamatório vascular crônico está relacionado fundamentalmente com a capacidade do endotélio de secretar citocinas pró-inflamatórias, fatores e moléculas de adesão (Szmtyko et al., 2003; Teixeira et al., 2013). Algumas citocinas e fatores, como

IL-6 e TNF- α , respectivamente, são liberados pelo endotélio e estimulam moléculas de adesão, aumentando o risco vascular (Szmtiko et al., 2003; Teixeira et al., 2013). A IL-6 é uma importante citocina envolvida em diversos processos imunológicos e atua na regulação metabólica da PCR. Durante uma reação inflamatória, a IL-6 e a PCR podem causar efeitos indesejáveis em diversos órgãos (Toner et al., 2008; Teixeira et al., 2013). Portanto, o aumento dos níveis séricos de IL-6 e PCR pode causar um *downregulation* na produção de NO, por inibição da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), facilitando a formação de trombos e, conseqüentemente, o risco de eventos cardiovasculares (Libby et al., 2002; Teixeira et al., 2013).

Dessa forma, o processo inflamatório vascular crônico que ocorre na AT faz com que esses pacientes apresentem uma função endotelial prejudicada quando comparados aos seus pares saudáveis (Espinola-Zavaleta et al., 2009; Alibaz-Oner et al., 2014). Espinola-Zavaleta et al. (2009) avaliaram o endotélio de 30 pacientes com AT e compararam com 30 controles saudáveis e 15 pacientes com hipertensão primária. Os pacientes com AT demonstraram uma dilatação mediada pelo fluxo (FMD) menor quando comparada aos outros grupos, que foi associada a uma menor velocidade sanguínea máxima nesses pacientes devido à estenose arterial. Alibaz-Oner et al. (2014) estudaram 32 pacientes com AT e compararam a função endotelial desses pacientes com 18 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e 20 indivíduos saudáveis. O diâmetro basal e a dilatação induzida por nitrato foram similares entre os três grupos, porém a dilatação mediada por fluxo foi marcadamente menor em pacientes com AT quando comparada aos sujeitos saudáveis. Ainda nesse estudo, foi encontrada uma maior espessura das camadas média e íntima nos pacientes com AT comparado aos sujeitos saudáveis. Os autores sugerem que tanto a inflamação sistêmica crônica como a

vasculite em pacientes com AT podem levar a uma disfunção endotelial e aumentar o risco de aterosclerose.

O treinamento aeróbio aparenta ter um papel importante na função endotelial, uma vez que é capaz de aumentar a biodisponibilidade de NO (Maeda et al., 2004), aumentar a expressão e fosforilação da proteína eNOS (Gielen et al., 2011), e tem um efeito antioxidante e anti-inflamatório (Petersen e Pedersen, 2005; Elokda e Nielsen, 2007), o que consequentemente melhora a função endotelial em sujeitos submetidos ao treinamento.

Em pacientes com DAP, a incapacidade de caminhar por longos períodos sem sentir dor e a severidade da doença, aparentemente estão associadas diretamente com a função endotelial prejudicada desses pacientes (Grenon et al., 2014; Silva et al., 2015). Em um estudo prospectivo, Januszek et al. (2014) submeteram pacientes com DAP a 12 semanas de treinamento aeróbio supervisionado e acompanharam os pacientes por um período de 37 semanas. Houve uma melhora de 43% no FMD após 12 semanas de treinamento e uma melhora de 29% após o seguimento comparado ao basal. Mika et al. (2013) avaliaram dois tipos de treinamento em pacientes com DAP, um treinamento onde os pacientes chegavam ao limiar moderado de dor, e outro onde não chegavam a dor de claudicação, na melhora da função endotelial. O FMD aumentou em 56% no grupo que treinou com dor, e em 36% no grupo sem dor, demonstrando a efetividade desse tipo de treino na melhora da função endotelial.

Os dados apresentados sugerem que a aplicação do treinamento aeróbio poderia ajudar a reverter à disfunção endotelial em pacientes com AT. A diminuição da capacidade aeróbia, força e função muscular, além de uma disfunção endotelial com o risco aumentado para doenças cardiovasculares, diminui de forma significativa a qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas (Galant et al., 2011; Balsamo et

al., 2013; Clennin et al., 2015), fazendo com que profissionais da área da saúde busquem estratégias que melhorem a qualidade de vida desses pacientes.

3.1.7. Arterite de Takayasu e qualidade de vida

Como a AT é uma doença crônica, a maior parte do tratamento nessa doença é voltada para a melhora da qualidade de vida do paciente, sendo que as manifestações constitucionais da AT, como síncope, claudicação vascular de membros superiores e inferiores, fadiga, hipertensão, cefaleias, vertigens e distúrbios visuais parecem afetar negativamente a qualidade de vida desses pacientes (Abularrage et al., 2008; Akar et al., 2008; Yilmaz et al., 2013).

Em um estudo com 392 pacientes com AT, Abularrage et al. (2008) demonstraram que esses pacientes apresentam uma qualidade de vida diminuída, sendo que os escores físico e mental foram piores comparado a outras doenças crônicas com envolvimento vascular. Akar et al. (2008) demonstraram que o comprometimento na qualidade de vida em pacientes com AT é comparável a pacientes com outras doenças autoimunes, como espondilite anquilosante e artrite reumatoide. Usando o questionário de qualidade de vida, SF-36, para avaliar a qualidade de vida de pacientes com AT, Yilmaz et al. (2013) viram que não somente os escore de saúde geral, mas também os aspectos físicos e sociais, assim como os escores de capacidade funcional se encontram prejudicadas nesses pacientes.

O treinamento aeróbico tem sido uma importante ferramenta para melhorar a qualidade de vida de pacientes com doenças crônicas. Em pacientes com DAP, o treinamento aeróbico tem sido um importante instrumento para melhorar os escores de qualidade de vida (Gartenmann et al., 2002; Tsai et al., 2002; Guidon e McGee, 2013).

Gartenmann et al. (2002) observaram uma melhora significativa na qualidade de vida de pacientes com DAP após 12 semanas de treinamento aeróbio, além de uma melhora significativa na distância máxima de caminhada e no tempo de caminhada sem dor, sendo que o mesmo efeito foi observado por Tsai et al. (2002). Por sua vez, Guidon e McGee (2013) viram uma tendência para a melhora na qualidade de vida com 12 semanas de treinamento aeróbio, sendo que após um ano de treinamento todos os escores de qualidade de vida foram melhores no grupo exercício do que no grupo controle.

Os resultados dos estudos apresentados acima nos levam a crer que o treinamento aeróbio pode ser uma potencial estratégia para melhorar a qualidade de vida comprometida de pacientes com AT. Uma vez que o exercício físico e o treinamento aeróbio, até o nosso conhecimento, nunca foi aplicado em pacientes com AT, faz-se necessário avaliar a segurança desse tipo de exercício nesses pacientes do ponto de vista inflamatório.

3.1.8. Arterite de Takayasu e inflamação

Pacientes com AT apresentam um padrão de inflamação sistêmica crônica, que se caracteriza por um aumento de um infiltrado de células do sistema imunológico como neutrófilos, macrófagos, linfócitos T γ e δ e células dendríticas para as camadas média e íntima das artérias (Arnaud et al., 2011), além de um aumento de diversos marcadores inflamatórios como PCR velocidade de hemossedimentação (VHS) e citocinas (Park et al., 2006; Saaudon et al., 2015).

As citocinas são proteínas solúveis que servem de mediadoras nas reações imunológicas e inflamatórias (Abbas e Lichtman, 2003). Algumas dessas citocinas

facilitam o influxo de células do sistema imunológico, como linfócitos, neutrófilos, monócitos para o local inflamado. A resposta à inflamação local é acompanhada por uma resposta sistêmica conhecida como resposta de fase aguda (Pedersen e Petersen, 2005). Essa resposta de fase aguda está associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e da PCR, a qual é um marcador de inflamação. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e da PCR tem sido associado à resistência a ação da insulina, disfunção endotelial, hipertensão arterial e aterosclerose (Pedersen e Petersen, 2005; Carvalho et al., 2006).

Em virtude do processo inflamatório crônico, diversas citocinas pró-inflamatórias estão elevadas na AT (Park et al., 2006; Tripathy et al., 2006), fazendo com que os tratamentos para pacientes que não respondem a corticoterapia e imunossupressores, seja o uso de imunobiológicos, que tem um papel alvo em diversas citocinas, como o anti TNF- α e anti IL-6.

3.1.9 Arterite de Takayasu e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória com diversas funções no sistema imune e no metabolismo, além de ter um papel central na comunicação, diferenciação e morte celular (Brenner et al., 2015). Devido a essas importantes funções regulatórias do TNF, qualquer alteração em sua biologia tem sido associada com múltiplas doenças, como câncer e doenças autoimunes (Brenner et al., 2015).

Pacientes com AT aparentam ter níveis elevados de TNF- α comparado a sujeitos saudáveis (Tripathy et al., 2004; Tripathy et al., 2006; Park et al., 2006; Saudoon et al., 2015), o que sugere que essa citocina tem um papel importante na patogênese da doença. Níveis elevados de TNF- α em pacientes com AT parecem ser responsáveis pela

formação de granulomas e pela inflamação crônica desses pacientes (Tripathy et al., 2006). Park et al. (2006) demonstraram que os níveis de TNF- α séricos são maiores tanto em pacientes com atividade quanto em remissão de doença comparado a sujeitos saudáveis. Além disso, quando comparado a outras vasculites como doença de Behçet e arterite de células gigantes, pacientes com AT expressavam maiores níveis de TNF- α nas células mononucleares do sangue periférico que as demais vasculites (Saadoun et al., 2015). Tripathy et al. (2004) avaliaram a expressão gênica de TNF- α em 10 pacientes com AT em remissão, e viram níveis elevados do RNA mensageiro (mRNA) de TNF- α nesses pacientes quando comparado a sujeitos saudáveis. Avaliando a expressão de citocinas produzidas por células T, o mesmo grupo demonstrou que pacientes com AT em atividade apresentavam níveis de TNF- α elevados comparado a pacientes em remissão e o grupo saudável (Tripathy et al., 2006). Os autores explicam que isso ocorre, pois, durante a remissão da doença, a produção de TNF- α se dá por outras células do sistema imune como monócitos, macrófagos e células NK (Tripathy et al., 2006).

3.2.0. Arterite de Takayasu e receptores solúveis de TNF (sTNFRI e sTNFRII)

O TNF solúvel pode se ligar a dois receptores TNFRI e TNFRII, que diferem em sua estrutura e padrão de expressão, assim como na sua via de sinalização que é induzida quando ocorre a ligação (Brenner et al., 2015). Embora o TNFRI seja expresso por todas as células de mamíferos, o TNRII é restrito ao sistema imune e células endoteliais. A ligação do TNF ao TNFRI ou TNFRII pode em última análise ativar a transcrição do fator nuclear kappa beta (NF- κ B), mas as cascatas de sinalização que levam a ligação do NF- κ B são diferentes (Brenner et al., 2015).

Até o momento não existem estudos que avaliaram os níveis de sTNFRI e sTNFRII em pacientes com AT. Uma vez que esses receptores são responsáveis por bloquear a ação do TNF- α circulante exercendo assim uma ação anti-inflamatória (Pedersen e Petersen, 2005), faz se importante a medida desses receptores em pacientes com AT.

3.2.1. Arterite de Takayasu e interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica, nitidamente conhecida por ser produzida por linfócitos e macrófagos ativados (Akira et al., 1990). Exerce diversas funções proliferativas, de diferenciação e de maturação, dependendo da natureza da célula alvo (Simpson et al., 1997). É responsável pela produção de anticorpos por células B, além de desencadear a proliferação de células T e diferenciação em seus subtipos citotóxicos, que por sua vez é promovida pela ativação do receptor de IL-2 e formação de IL-2 (Papanicolau et al., 1998).

As concentrações séricas de IL-6 apresentam níveis maiores em pacientes com AT quando comparado a sujeitos saudáveis (Noris et al., 1999; Sun et al., 2012; Saadoun et al., 2015; Alibaz-Oner et al., 2015). Na AT, o polimorfismo do gene da IL-6 contribui para suscetibilidade e para a patogênese da doença (Saruhan-Direskeneli et al., 2006; Renauer et al., 2015). Níveis elevados de IL-6 nesses pacientes apontam para uma evidência indireta da ativação de células mononucleares periféricas, cuja produção de citocinas contribui para expressão do processo inflamatório (Noris et al., 1999). Além disso, a IL-6 parece se correlacionar bem com a atividade da doença, sendo um potencial biomarcador da mesma (Noris et al., 1999; Sun et al., 2012; Alibaz-Oner et al., 2015).

3.2.2. Arterite de Takayasu e interleucina 12 (IL-12)

A IL-12 é uma citocina imunoregulatória com diversos efeitos biológicos nas células T e células NK, como a adesão endotelial por induzir a expressão de moléculas de adesão e aumento da citotoxicidade pela indução da expressão de perforinas/granzima e produção de TNF- α e interferon gama (INF- γ) (Yago et al., 1998; Verma et al., 2005). Ela é responsável por desenvolver autoimunidade tecido-específica por promover a geração de células T autorreativas com padrão TH1 polarizado e permitir sua persistência em longo prazo por prevenir a morte espontânea mediada pelo Fas dessas células (Verma et al., 2005).

Assim como a IL-6, o polimorfismo da IL-12 está associado a uma maior suscetibilidade para AT (Saruhan-Direskeneli et al., 2006), além de estar envolvida na patogênese da mesma. Em pacientes com AT, Park et al. (2006) não encontraram aumento nos níveis séricos de IL-12 e nem correlação dessa citocina com a atividade da doença. Porém, quando avaliado a produção de citocinas de células mononucleares desses pacientes, níveis elevados da expressão do mRNA da IL-12 foram encontrados (Tripathy et al., 2004). Comparando os níveis de citocinas produzidas por linfócitos T de pacientes com AT, com pacientes com doença de Behçet, arterite de células gigantes e um grupo saudável, Saadoun et al. (2015) demonstraram que pacientes com AT apresentam níveis mais elevados de IL-12 do que as outras vasculites e o grupo saudável. Níveis elevados de IL-12 em pacientes com AT, parecem ser responsáveis por promover inflamação por induzir a produção de citocinas por células T e monócitos/macrófagos nesses pacientes (Tripathy et al., 2004), sendo uma importante citocina na patogênese da doença.

3.2.3. Arterite de Takayasu e interleucina 10 (IL-10)

A IL-10 é uma potente citocina anti-inflamatória que mantém a tolerância periférica por reduzir a apresentação de antígenos, inibir a produção de citocinas pelas células T e monócito/macrófagos e executar a apoptose de antígenos por células T ativadas (Tripathy et al., 2004).

Os níveis de IL-10 em pacientes com AT foram avaliados em apenas dois estudos com resultados contraditórios. Park et al. (2005) não viram diferenças entre os níveis de IL-10 em pacientes com AT comparado a sujeitos saudáveis, enquanto Tripathy et al. (2004) demonstraram que pacientes com AT apresentam um perfil de citocinas TH1, que é caracterizado por um aumento de TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-3 e IL-12 e uma diminuição de IL-10, que é a principal citocina com perfil TH2. Níveis elevados de IL-12 e baixos níveis de IL-10 nesses pacientes parecem constituir um fator crucial para persistência de células T circulantes ativadas e inflamação crônica da AT (Tripathy et al., 2004).

3.2.4. Arterite de Takayasu e Receptor Antagonista de IL-1 (IL-1ra)

A IL-1 é responsável por produzir uma grande gama de efeitos biológicos como, febre, anorexia, hipotensão, leucopenia e trombocitopenia. Além disso, estimula a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado, incluindo IL-6, fibrinogênio, componentes do complemento e fatores de coagulação (Hallegua e Weisman, 2002).

Além disso, a IL-1 regula a expressão de genes envolvidos em inflamação e respostas imunes (Hallegua e Weisman, 2002). A IL-1 aumenta a expressão da molécula

de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e da molécula de adesão celular vascular (VCAM-1) nas células endoteliais, que facilita a entrada de leucócitos para o local inflamado.

A IL-1 existe em duas isoformas - IL-1 α e IL-1 β (Dinarello, 1996), sendo que a única medida até o momento na AT foi a IL-1 β , que se demonstrou elevada nesses pacientes quando comparada a sujeitos saudáveis e com outras vasculites como, doença de Behçet e arterite de células gigantes (Saaudon et al., 2015). Nesse mesmo estudo, níveis elevados de IL-1ra foram encontrados em pacientes com AT (Saadoun et al., 2015), demonstrando que a IL-1 β pode ter um papel importante na patogênese da doença e que a IL-1ra elevada atuaria como um mecanismo de *feedback* negativo na mesma.

3.2.5. Arterite de Takayasu e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)

O VEGF é um fator de crescimento responsável por regular o desenvolvimento e homeostase dos vasos sanguíneos e linfáticos. É produzido predominantemente por células endoteliais, hematopoiéticas e células do estroma em resposta a hipóxia e por estimulação de outros fatores de crescimentos como fator de crescimento transformação beta (TGF- β), interleucinas e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (Stuttfeld e Ballmer-Hofer, 2009).

A função mais conhecida do VEGF é estimular a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) em resposta a hipóxia, pela expressão do fator indutor de hipóxia 1 (HIF-1), um fator de transcrição conhecido por ser importante para a expressão do VEGF (Forsythe et al., 1996).

O VEGF parece ser importante para a formação de novos vasos sanguíneos em pacientes com AT, uma vez que é responsável pela neovascularização nesses pacientes (Araund et al., 2011), sendo uma importante citocina na patogênese da doença.

3.2.6. Arterite de Takayasu e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)

Outro importante fator de crescimento envolvido na angiogênese é o PDGF. Os PDGFs são uma família de fatores de crescimento que exercem seus efeitos através de dois receptores de tirosina kinase, sendo eles o PDGF- α e PDGF- β (Alvarez et al., 2006). Funcionam como um potente mitógeno e quimioatrativo para várias células mesenquimais como, fibroblastos, células musculares vasculares lisas, células mesangiais glomerulares e algumas células cerebrais.

Durante a angiogênese, as redes vasculares primitivas sofrem brotamento endotelial, ramificação e poda, enquanto as células mesenquimais contráteis (células murais) são recrutadas para revestir os novos vasos (Hoch e Soriano, 2003). Estas células murais são classificadas como células musculares vasculares lisas e perícitos, e funcionam para fornecer fatores de sobrevivência e antiproliferativos que estabilizam brotos endoteliais neovasculares. O desenvolvimento das células vasculares murais requer o PDGF e a sinalização do mesmo, sendo este, portanto uma importante citocina envolvida na angiogênese (Alvarez et al., 2006).

Na AT, até o presente momento não há estudos avaliando os níveis de PDGF nesses pacientes. Porém, acredita-se que o PDGF na doença possa resultar em migração e proliferação de células musculares lisas para a camada íntima da artéria, aumentando a lesão vascular (Araund et al., 2011).

3.2.7. Exercício físico e inflamação

A AT é uma doença caracterizada por uma inflamação crônica, que por sua vez é evidenciado por níveis elevados de citocinas inflamatórias (Tripathy et al., 2004; Park et al., 2006; Saadon et al., 2015). Essa inflamação crônica está associada positivamente com a atividade da doença (Tripathy et al., 2004; Park et al., 2006) sugerindo que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias contribuem para a lesão vascular. Portanto, estratégias que possam contribuir para diminuição da inflamação crônica, como o uso de imunobiológicos, estão sendo empregados em pacientes com AT, como forma de amenizar a inflamação persistente da doença.

Há cerca de 50 anos atrás, era recomendado que pacientes com doenças reumáticas inflamatórias se ausentassem de suas atividades da vida diária e tivessem repouso absoluto como parte do tratamento (Partridge e Duthie, 1963). Esse tipo de recomendação era usado devido ao receio de que a prática do exercício físico poderia exacerbar a inflamação nesses pacientes e consequentemente piorar os sintomas da doença. Porém, estudos posteriores demonstraram que o comportamento sedentário em pacientes com doenças autoimunes inflamatórias diminuí a massa óssea (Pioreschi et al., 2015), aumenta a fadiga (Katz et al., 2016), leva a uma disfunção endotelial (Crilly e Wallace, 2013) e aumenta o risco cardiovascular (Metsios et al., 2009).

Além desses efeitos da inatividade física, o comportamento sedentário tem sido associado a um aumento da inflamação em doenças crônicas (Allison et al., 2012; Farah et al., 2015). O inverso também é verdadeiro, uma vez que pessoas fisicamente ativas apresentam níveis de marcadores inflamatórios menores que indivíduos sedentários (Pischon et al., 2003; Panagiotakos et al., 2004; Hjestuen et al., 2006).

Estudos recentes tem demonstrado que o exercício físico apresenta um efeito anti-inflamatório (Petersen e Pedersen, 2005; Glesson et al., 2011; Benatti e Pedersen, 2015). O efeito anti-inflamatório do exercício físico após uma sessão de exercício aeróbio tem sido demonstrado tanto em sujeitos saudáveis como em pacientes com doenças crônicas degenerativas (Petersen e Pedersen, 2005; Perandini et al., 2015; Glesson et al., 2011; Benatti e Pedersen, 2015), o que sugere que o exercício físico poderia ser uma potencial estratégia em melhorar a condição inflamatória em doenças autoimunes.

Uma evidência para o efeito anti-inflamatório do exercício aeróbio foi observada em um estudo que avaliou o comportamento das citocinas pró e anti-inflamatórias durante a infusão de *E. Coli* em sujeitos saudáveis, sob o efeito ou não de exercício físico (Starkie et al., 2003). Nesse estudo, foi demonstrado que após a infusão em sujeitos na condição de repouso, houve um aumento de duas a três vezes nos níveis de TNF- α , enquanto nos sujeitos que fizeram o exercício físico (cicloergômetro a 70% do VO₂pico) a concentração de TNF- α foi reduzida.

Porém mesmo que o exercício físico possa ter um potencial efeito anti-inflamatório, em doenças crônicas que apresentam características mais parecidas com a AT, como a DAP, esse quadro se inverte. Em resposta a claudicação intermitente presente durante o exercício, diversos estudos tem demonstrado um aumento de citocinas pró-inflamatórias em resposta a uma sessão de exercício ou teste de esforço máximo nesses pacientes (Signorelli et al., 2003; Andreozzi et al., 2007; Palmer-Kazen et al., 2009). Andreozzi et al. (2007) viram níveis elevados de IL-1 β e IL-6 após um teste de esforço máximo em esteira em pacientes com DAP. Da mesma forma, em resposta ao teste de esforço máximo, níveis elevados de TNF- α foram demonstrado por Signorelli et al. (2003) e níveis elevados de IL-6 foram corroborados pelo estudo de

Palmer-Kazen et al. (2009). Níveis elevados de IL-6 nesses estudos podem ter sido em resposta ao exercício produzido pelo músculo esquelético ou em resposta a elevação de citocinas pró-inflamatórias caracterizando o aumento da inflamação após o exercício nesses pacientes (Palmer-Kalzen et al., 2009).

Assim os estudos apresentados apontam que uma sessão de exercício aeróbio possui um potencial efeito anti-inflamatório em doenças crônicas, entretanto, esse mesmo efeito não é visto em pacientes que apresentam como manifestação clínica, a claudicação intermitente. Uma vez que esses pacientes apresentam características semelhantes à AT, faz-se necessário a avaliação da cinética de citocinas em pacientes com AT em resposta a uma sessão de exercício aeróbio para avaliar se o efeito nesses pacientes ocorre da mesma forma.

Além dos efeitos anti-inflamatórios relatados após uma sessão de exercício físico aeróbio, quando praticado de forma crônica, a somatória de estímulos produzidos em cada sessão individual, pode levar a uma redução temporária das concentrações de citocinas pró-inflamatórias no período de recuperação pós exercício, o que por sua vez induziria uma redução nos níveis basais dessas citocinas após um período contínuo de treinamento físico aeróbio (Pedersen, 2013; Perandini, 2014).

Dessa forma, além do efeito agudo do exercício aeróbio, o treinamento aeróbio pode exercer um efeito anti-inflamatório em algumas doenças crônicas (Adamopoulos et al., 2002; Goldhammer et al., 2005; Ribeiro et al., 2012; Perandini et al., 2014). Nas doenças cardiovasculares, Adamopoulos et al. (2002) submeteram indivíduos com insuficiência cardíaca a 12 semanas de treinamento aeróbio a 80% da FC_{máx} e observaram uma redução nos valores basais de IL-6, TNF- α e dos receptores solúveis de TNF 1 e 2. Porém, após 8 semanas de treinamento aeróbio, Niebauer et al. (2008) em intensidade semelhante (70 - 80% da FC_{max}) não observaram alterações nos níveis

basais de citocinas ou dos receptores solúveis. Em pacientes que sofreram infarto do miocárdio, Ribeiro et al. (2012) observaram níveis elevados de IL-10 após 8 semanas de treinamento aeróbio (65 - 75% da FC_{max}). Porém, esses mesmos pacientes não apresentaram redução da IL-6 e PCR. Na doença arterial coronariana, houve uma redução das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e INF- γ e da PCR após 12 semanas de treinamento aeróbio (70 - 80% da FC_{máx}) (Goldhammer et al., 2005).

Quando avaliamos doenças com características mais semelhantes à AT, como a DAP, esse cenário muda. O treinamento aeróbio tem demonstrado resultados contraditórios nos marcadores inflamatórios nessa doença (Mcdermott et al., 2004; Nowak et al., 2012; Schlager et al., 2012; Delaney e Spark, 2015). Em um estudo pioneiro, Mcdermott et al. (2004) submeteram pacientes com DAP sem sintomas clássicos de claudicação a 12 semanas de treinamento aeróbio e não virão nenhuma alteração nos níveis de marcadores inflamatórios sanguíneos. Comparando 12 semanas de caminhada com caminhada mais o treinamento de força em pacientes com DAP, Dalaney e Spark (2015) demonstraram que no grupo que fez apenas a caminhada houve uma diminuição da IL-12 e do INF- γ após uma sessão de exercício depois das 12 semanas, enquanto no grupo caminhada mais treinamento de força houve um aumento na IL-6 e IL-8 após uma sessão de exercício depois do treinamento. Quando submetidos a 24 semanas de treinamento aeróbio, Schlager et al. (2012) não viram diminuição nos níveis basais de IL-6 e PCR em pacientes com DAP, demonstrando assim nenhum efeito adicional do exercício na inflamação. Por sua vez, Nowak et al. (2012), demonstraram uma diminuição da IL-6 basal após três meses de treinamento aeróbio, porém maiores níveis de proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1).

Posto isto, embora em algumas doenças o papel do treinamento aeróbio na inflamação pareça ser promissor, isso ainda não foi avaliado na AT. Como esses

pacientes apresentam um grau de inflamação crônico elevado, o treinamento aeróbio poderia ser uma potencial estratégia em levar os valores de marcadores inflamatórios basais a níveis normais, o que por sua vez contribuiria para uma menor resposta desses marcadores para o mesmo estímulo após o treino.

4. Metodologia

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do Serviço de Reumatologia, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O estudo seguiu as normas éticas (ANEXO I), e todas as voluntárias assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela CAPPesq (HC-FMUSP) (ANEXO II).

4.1. Desenho do estudo e casuística

Esse foi um estudo prospectivo dividido em duas partes. Na primeira parte, foi feito um estudo transversal, que visou avaliar e comparar a capacidade aeróbia, força e função muscular, função endotelial e a qualidade de vida de pacientes com AT com sujeitos saudáveis. Além disso, foi avaliada a cinética de citocinas a uma sessão de exercício aeróbio em pacientes com AT, para avaliar se o exercício não exacerba a inflamação nesses pacientes. Para testar essa hipótese dois grupos foram selecionados (Figura 2): Grupo AT em remissão e grupo controle (GC). O grupo AT foi selecionado da Unidade de Vasculites do Serviço de Reumatologia (HC-FMUSP). A classificação da AT foi feita com base nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (Arend et al., 1990), sendo as arteriografias substituídas por angiotomografia da aorta e

de seus ramos principais. As voluntárias controles saudáveis (GC) foram selecionadas para que fossem pareadas por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) com o grupo AT. As voluntárias foram selecionadas de acordo com a facilidade para participar do projeto (ou seja, funcionárias do HC-FMUSP, acompanhantes das pacientes, amigos das pacientes, etc.)

Em um segundo momento, uma sub-amostra (seis pacientes) do grupo AT foi submetida a três meses de treinamento aeróbio, para avaliar o efeito do treinamento aeróbio na capacidade aeróbia, força e função muscular, função endotelial, qualidade de vida e nos níveis de citocinas basais e em resposta a uma sessão de exercício aeróbio após o treinamento.

Figura 2: Fluxograma dos pacientes e grupo controle do estudo

Figura 3. Desenho experimental.

Os critérios de inclusão para as pacientes com AT, foram:

- Preenchiam pelo menos três dos seis critérios classificatórios de AT (Arend et al., 1990);
- Pelo menos um ano de classificação de AT estabelecida;
- Capacidade de assinar e entender o termo de consentimento livre e esclarecido;
- Idade entre 18 e 40 anos;
- Sedentárias;
- Sexo feminino;
- Pré-menopausa;
- Índice de massa corpórea < 30 kg/m².

Como critérios de exclusão, presença de:

- Neoplasias;
- Infecções crônicas e/ou em tratamento atual (virais, bacterianas ou fúngicas);
- Doenças graves ou descompensadas (por exemplo, hepatopatias, nefropatias, endocrinopatias) ou doenças (por exemplo, fibromialgia) que, segundo o julgamento do médico responsável pelo estudo, interfiram nos resultados do trabalho e/ou na saúde do paciente;
- Presença ou história de estenose aórtica crítica/sintomática, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou alterações eletrocardiográficas do segmento ST, coronariopatias;
- História crônica (> 1 ano) de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias e diabetes mellitus não controlados;
- Acidente vasculoencefálico;
- Pacientes gestantes ou lactantes;
- Presença de claudicação neurogênica;
- Sinais de insuficiência arterial periférica;
- Tabagismo;
- Com comprometimento à deambulação (afecção articulares em membros)
- Uso de corticosteroides nos últimos seis meses (prednisona >10 mg/dia);
- Doença em atividade: definida pela presença de episódio ou piora de: sintomas sistêmicos como febre ou quadro musculoesquelético; ou sintomas de isquemia ou inflamação muscular como claudicação, sopro, carotidínea, diminuição ou ausência

de pulso, pressão arterial assimétrica em membros superiores ou membros inferiores. Valores elevados de PCR e VHS, na ausência de infecção.

As voluntárias do grupo GC foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

- Idade entre 18 e 40 anos;
- Sexo feminino;
- Não praticar exercício físico regularmente pelos últimos seis meses antes do início do estudo;
- Não apresentarem nenhuma doença conhecida ou fazer uso de medicamento anti-inflamatório;

Critério de exclusão:

- IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$;
- Desnutrição grave com perda de mais de 35% do seu peso normal;
- Arritmias, distúrbios de condução, hipertensão arterial ou qualquer outra alteração detectada no traçado eletrocardiográfico durante o teste cardiopulmonar.

Dados demográficos, manifestações clínicas e laboratoriais das pacientes foram obtidos através de entrevista e também de uma revisão sistemática dos prontuários. Foram analisados como parâmetros: Idade, peso, altura, achados angiográficos, medicamentos, marcadores laboratoriais (VHS e PCR) e critérios de diagnóstico. O tratamento medicamentoso consistiu de: corticosteroides ($<10\text{mg/dia}$) e

imunossupressores (azatioprina 2 - 3mg/kg/dia, metotrexato 20 - 25mg/semana, micofenolato de mofetil (2 - 3g/dia), leflunomida (20mg/dia), sulfato de hidroxiclороquina (< 6,5 mg/kg/dia), além de ácido acetilsalicílico (100 mg/dia) e estatinas.

4.2. Avaliações do estudo

Depois de feita a triagem, os participantes do grupo AT e GC foram submetidos a: avaliação clínica, questionário de qualidade de vida (SF-36 e *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)), questionário de percepção de locomoção (*Walking impairment questionnaire* (WIQ)), teste de esforço máximo para determinar a capacidade cardiorrespiratória (teste ergoespirométrico), teste de força máxima para avaliar a força muscular, testes funcionais, avaliação da função endotelial e coleta de sangue para avaliação de citocinas. Para analisarmos o efeito agudo do exercício aeróbio, as voluntárias do grupo AT e GC foram submetidas a uma sessão de exercício aeróbio a 60% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$, nas quais foram feitas coletas de sangue para análise de citocinas e receptores de TNF. A intensidade do exercício aeróbio agudo foi estabelecida com base nas respostas ventilatórias obtidas durante o teste cardiopulmonar. Foi oferecido aos pacientes do grupo AT que participaram da pesquisa, um programa de treinamento aeróbio pelo período de três meses, sendo que seis pacientes desse grupo participaram do programa. Assim, essa sub amostra de pacientes foi submetida a 12 meses de treinamento aeróbio para que o efeito crônico do exercício físico na qualidade de vida, capacidade cardiorrespiratória, força e função muscular, função endotelial e resposta de citocinas a sessão aguda de exercício aeróbio fossem reavaliadas.

4.3. Avaliação clínica

A avaliação clínica foi feita por um médico reumatologista e constou em avaliar a presença ou não de outras doenças, diagnosticar a AT e avaliar o nível de atividade da doença, por intermédio dos critérios do *National Institute of Health* (Kerr et al., 1994). Os resultados foram interpretados de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (Arend et al., 1970).

4.4. Avaliação cardiorrespiratória

Os testes foram realizados no LACRE (HC-FMUSP). Durante os testes a temperatura da sala foi mantida entre 20 - 22°C, e a umidade relativa percentual do ar e a pressão barométrica monitorados continuamente durante a realização das avaliações. Todos os participantes foram avaliados pelo menos duas horas após a refeição e foram orientados a não ingerir bebidas cafeinadas e não fazer atividade física nas 24 horas antecedentes ao exame.

Foi realizado um eletrocardiograma de repouso utilizando-se as doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6). Em seguida, a pressão arterial de repouso foi aferida pelo método auscultatório com esfigmomanômetro coluna de mercúrio. As participantes do estudo realizaram um teste ergométrico, em esteira rolante (*Centurion 200, Micromed*), seguindo um protocolo em rampa com aumento a cada minuto na carga de trabalho (velocidade e/ou inclinação) até a exaustão.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com as doze derivações simultâneas (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6). A frequência cardíaca (FC) foi registrada em repouso com as pacientes posicionadas na esteira rolante, ao final de cada minuto do

teste de esforço e no 1º, 2º e 4º min de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, a cada dois estágios de exercício e no 1º, 2º e 4º min do período de recuperação.

A avaliação da capacidade aeróbia máxima foi feita através da medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício ($\text{VO}_{2\text{pico}}$).

Simultaneamente ao teste de esforço, cada participante do estudo foi conectada a um ergoespirômetro computadorizado (*Metalyzer* modelo III *b/ breath- by- breath*), por meio de um sistema de válvula e sensor onde a ventilação pulmonar (VE) foi medida a cada expiração. Por meio de sensores de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2) foram analisadas as frações expiradas de O_2 e CO_2 , respectivamente, a cada ciclo respiratório.

A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2).

O $\text{VO}_{2\text{pico}}$ foi considerado como a média dos valores nos últimos 30 s de esforço. O término do esforço ocorreu quando o indivíduo não conseguiu mais manter a velocidade imposta pelo ergômetro. Para confirmar a ocorrência do $\text{VO}_{2\text{pico}}$, pelo menos dois dos três critérios a seguir deviam ser atingidos: (1) incidência de um platô no VO_2 ; (2) razão de trocas respiratórias acima de 1,10; e/ou (3) frequência cardíaca maior que 90% do máximo predito para a idade (Poole et al., 2008).

O limiar anaeróbio ventilatório (LAV) foi determinado sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização dos seguintes critérios (Wasserman et al., 1973):

1) Valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio ao final da expiração (PETO_2) mais baixo, isto é, antes de iniciarem um aumento progressivo, sem elevação concomitante do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2);

2) Perda de linearidade da relação entre consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2);

3) Incremento não-linear do valor da razão da troca respiratória (RER).

O ponto de compensação respiratória (PCR) foi determinado sempre pelo mesmo avaliador, com a utilização dos seguintes critérios (Wasserman et al., 1973):

1) Valores de equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) mais baixos antes de iniciarem um aumento progressivo;

2) Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PETCO_2) mais alto antes de começar a diminuir.

4.5. Avaliação da força muscular

A fim de avaliar o ganho de força muscular dos pacientes com AT, foi realizado o teste de uma repetição máxima (1 RM) antes e após o programa de treinamento. O teste de 1 RM foi feito no exercício supino e *leg press*. Antes do teste, foram feitas duas familiarizações, com um intervalo de 48 horas entre elas. O aquecimento consistirá de 8 repetições a 50% de 1 RM estimado, com um intervalo de 2 min de descanso. E após isso, três repetições a 70% de 1 RM estimado com um intervalo de 3 min. Para determinar o 1 RM, foram feitas cinco tentativas, e o maior valor registrado foi considerado a carga máxima. Entre as tentativas, o intervalo foi de 3 min (Brown e Weir, 2001).

4.6. Testes funcionais

Foram realizados testes de função muscular para membros inferiores e superiores. Os testes para membros inferiores foram o de sentar e levantar (Newcomer, 1993), e levantar e caminhar (Podsiadlo e Richardson, 1991), enquanto para os membros superiores foi realizado o teste de flexão de cotovelo (Lemmey et al., 2012). Foi realizada uma familiarização que foi precedida por no mínimo 48 horas de intervalo antes do teste. O teste de sentar e levantar consistiu no maior número de execuções dessa tarefa no tempo de 30 segundos. No mesmo dia foram realizadas duas tentativas, sendo a maior considerada para a avaliação. No teste de levantar e caminhar os pacientes percorreram uma ida e volta num percurso de aproximadamente três metros. O menor tempo foi considerado o resultado do teste. Para os membros superiores, foi realizado o teste de flexão do cotovelo, no qual os pacientes realizarão o maior número de vezes o movimento com uma sobrecarga externa (homens: 3,63 kg; mulheres: 2,27 kg). A flexão do cotovelo foi realizada no braço dominante com um intervalo de no mínimo dois minutos.

4.7. Avaliação da função endotelial

A avaliação da função endotelial arterial foi realizada de forma não-invasiva utilizando-se aparelho de ultrassonografia de alta resolução (EnVisor CHD, Philips, Bothell, WA, USA). Um transdutor de alta frequência (3-12 MHz; L12-3, Philips, Bothell, WA, USA) foi utilizado para obter imagens longitudinais das paredes da artéria braquial. As imagens de diâmetro arterial, com traçado eletrocardiográfico simultâneo, e de Doppler em cada momento do protocolo foram gravadas e salvas em fita cassete.

Para minimizar erros operacionais, tanto o transdutor quanto o braço foram posicionados e mantidos na mesma posição durante todo o procedimento. Imagens basais serão gravadas e um manguito de pressão foi colocado no mesmo braço, e inflado até 50 mmHg acima da pressão sistólica (mensurada antes do início do exame) por 5 min. O processo de dilatação mediado pelo fluxo na artéria braquial ocorre aproximadamente 1 min após a deflação do manguito. Após 10 min de repouso as imagens basais foram repetidas e após 4 min foi administrada uma dose de nitroglicerina (*spray*) sublingual (0,4 mg) para avaliar as respostas vasodilatadoras independentes do endotélio. As análises foram realizadas no modo “*off-line*”, procedendo-se a mensuração do diâmetro da artéria braquial, usualmente no final da diástole (no pico da onda R do eletrocardiograma). A análise foi realizada em vários pontos ao longo do vaso, com o auxílio de sistemas de computador específicos para mensuração de imagens ecográficas. O coeficiente de variação esperado entre imagens é de 1,8% a 5%. As respostas de vasodilatação dependentes do fluxo foram expressas como variação percentual do diâmetro braquial, sendo os valores normais esperados entre 10% e 20% (Correti et al., 2002).

4.8. Exames laboratoriais

Uma amostra de sangue em jejum foi coletada de rotina (Laboratório Central, HC/FMUSP) para avaliação dos reagentes de fase aguda (VHS e PCR) perfil de colesterol (colesterol total e frações), glicemia de jejum, antes do retorno regular dos pacientes nas consultas médicas ambulatoriais.

4.9. Questionário de qualidade de vida e de caminhada

A avaliação da qualidade de vida foi feita pelo questionário SF-36 (Failde e Ramos, 2000) e pelo HAQ (Ramey et al., 1980). Na aplicação do SF-36, as voluntárias foram adequadamente informadas sobre o objetivo do instrumento, o modo de aplicação e o destino dos dados obtidos. Todas as questões do questionário foram lidas pelo entrevistador pausadamente. Os escores obtidos pelo SF-36 vão de 0 a 100, sendo os valores maiores considerados com uma maior qualidade de vida.

Quanto ao HAQ, é usado para avaliar oito categorias: vestimenta e presença física, acordar, alimentar-se, andar, higiene, alcance, pegada e outras atividades do dia a dia. Para cada uma dessas categorias, o paciente indica o grau de dificuldade em quatro possíveis respostas que vão de “nenhuma dificuldade = 0” até “incapaz de fazê-lo = 3”. Inclui, também, um questionário sobre o uso de dispositivos de ajuda ou de suporte a terceiros para as atividades das oito categorias. A pontuação de cada categoria aparece no número mais alto de qualquer um dos seus itens. A pontuação final do HAQ é a média das pontuações das oito categorias (Ramey et al., 1980).

Foi usado o questionário de percepção de locomoção WIQ, para avaliar a dificuldade dos pacientes em relação à caminhada. O WIQ apresenta três domínios (distância, velocidade e subir escadas), onde os dados são obtidos por meio de entrevistas, realizadas por único avaliador. Para cada domínio do WIQ, calcula-se os escores que variam de 0 a 100: o escore zero representa incapacidade e o 100 indica total capacidade (Ritti-dias et al., 2009).

4.10. Efeito agudo do exercício aeróbio

A fim de avaliar o efeito agudo do exercício aeróbio na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, foi realizada uma sessão de exercício em esteira ergométrica. A sessão de exercício foi realizada a 60% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$, com 5 min de aquecimento e 45 min da parte principal, totalizando 50 min de sessão. As coletas sanguíneas foram realizadas pré-exercício, imediatamente após o esforço e a cada 1 hora durante um período de 3 horas de recuperação.

4.11. Análise de citocinas

O processamento foi feito no Laboratório de Investigação Médica (LIM17, Disciplina de Reumatologia, FMUSP). As amostras de sangue colhidas em jejum foram imediatamente (< 30 minutos) centrifugadas a 3000 rpm, por 15 min, à 4°C. A seguir, foram armazenadas à -70°C. Na ocasião da análise das citocinas, alíquotas foram descongeladas para a análise das citocinas séricas. As quantificações das citocinas foram realizadas através de ensaio multiplex de acordo com protocolo do fabricante Millipore (Billerica, MA, EUA), as quais incluíram: IL1ra, IL-6, IL-10, IL-12p70, VEGF, PDGF, $\text{TNF}\alpha$ e os receptores solúveis sTNFR1 e sTNFR2. Estes *kits* foram adquiridos através da FAPESP.

4.12. Quantificação das citocinas e receptores solúveis de citocinas

Foram realizadas em dois períodos: inicial (AT e GC) e após três meses (sub amostra do grupo AT) - quatro coletas de 10 mL de sangue venoso de todas as participantes, sendo que o primeiro ocorreu após jejum de 12 horas, a segunda coleta imediatamente após uma sessão de exercício aeróbio e a cada 1 hora após a sessão de exercício durante um período de três horas de recuperação.

O sangue foi colhido no tubo (Vacutainer[®]) contendo gel ativador de coágulo e as amostras foram imediatamente centrifugadas a 3000 rpm, por 10 min, à 4 °C.

O soro processado foi adicionado a microtubos e armazenado em freezer à - 80 °C para posterior análise das citocinas (IL-6, IL-10, TNF- α , IL12-p70, PDGF-AA, IL-1ra, VEGF, sTNFR1 e sTNFR2) no LIM17, Disciplina de Reumatologia, FMUSP.

Os ensaios para análise das citocinas foram realizados através do kit Milliplex Map fabricado por Millipore (Billerica, MA, EUA), que consiste na determinação quantitativa simultânea de diversas citocinas, isto ocorre através de microesferas conjugadas a anticorpos de captura específicos presentes em uma placa, que são coradas por corantes fluoróforos e quando a amostra se liga a estes anticorpos de captura, a detecção final é realizada através de um terceiro marcador fluorescente (estreptavidina - ficoeritrina), formando um complexo (anticorpo de captura + amostra + anticorpo de detecção biotinilado).

A análise dos dados é obtida através do Luminex xMAP *Technology* que captura e detecta as microesferas através de dois feixes de luz, no qual o primeiro classifica e o segundo quantifica as citocinas através da microesfera detectadas por sinais fluorescentes a partir da estreptavidina.

4.13. Treinamento aeróbio

Seis pacientes do grupo AT participaram de um programa de treinamento aeróbio por 12 semanas. O treinamento foi realizado duas vezes por semana, numa intensidade correspondente ao intervalo entre o LAV e o PCR. O controle da intensidade do treinamento foi realizado pela FC. A duração das sessões de treinamento foi de 30 a 50 min, com aumento de 10 min a cada quatro semanas. Antes de iniciar o treinamento, foi

feito um aquecimento por 5 min de caminhada na esteira, sendo o mesmo procedimento realizado ao final do treinamento para o desaquecimento.

Ao final das 12 semanas de treinamento aeróbio, as pacientes do grupo AT, realizaram, novamente, todas as avaliações do estudo. A intensidade das sessões agudas de exercício aeróbio foi reajustada de acordo com o teste cardiopulmonar que foi realizado após o programa de treinamento físico.

5. Análise estatística

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão, tamanho do efeito (ES; calculada de acordo com Cohen's d), delta e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), exceto quando indicado ao contrário. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors). Na primeira parte do estudo (análise transversal e efeito agudo do exercício) para as variáveis que apresentaram distribuição normal, um teste t para amostras independentes foi utilizado, enquanto que para as variáveis que não apresentaram distribuição normal (Citocinas e questionários) o teste não paramétrico de Mann-Whitney U foi utilizado. Na segunda parte do estudo (treinamento aeróbio) um teste t para amostras dependentes foi utilizado para as variáveis com distribuição normal (Capacidade aeróbia, força, função muscular e função endotelial) e o teste não paramétrico de Wilcoxon para as variáveis que não apresentaram distribuição normal (Citocinas e questionários). A análise dos dados foi realizada utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0 para Windows. O nível de significância foi estabelecido em $P \leq 0,05$, com uma tendência a significância em $P < 0,1$.

6. Resultados

6.1. Características dos grupos

Foram selecionados 11 pacientes com AT. Para o GC, foram selecionadas 10 mulheres de forma que a idade e o IMC fossem pareados com os valores dos pacientes com AT.

Os dados demográficos dos dois grupos estão demonstrados na Tabela 2. Não houve diferença estatística para os dados referentes a peso, idade, estatura e IMC ($P > 0,05$). O tempo de doença para o grupo AT foi em média de $15,4 \pm 8,7$ anos. Apenas uma paciente do grupo AT, fazia uso de prednisona (< 10 mg/dia). As medicações mais usadas pelo grupo AT foram sulfato de hidroxicloroquina (400 mg/dia) e ácido acetilsalicílico (100 mg/dia). De acordo com os critérios de Hata et al. (1996), 9 pacientes apresentavam classificação do tipo V, uma paciente tipo IIa e uma paciente tipo IV.

Na época do diagnóstico da doença, todas as pacientes apresentavam idade de início igual ou menor que 40 anos, 10 pacientes apresentavam claudicação de extremidades, diminuição do pulso da artéria braquial, sopro em subclávia e aorta abdominal, e alterações arteriográficas, enquanto 9 pacientes apresentavam diferença de pressão arterial > 10 mmHG (Tabela 3). No início do estudo, uma paciente tinha 43 anos, enquanto 7 apresentavam claudicação de extremidades como manifestação clínica.

Os dados laboratoriais dos dois grupos aparecem na tabela 4. Houve uma diferença significativa no colesterol total que foi maior no grupo GC. Esses valores maiores encontrados foram devido aos maiores níveis de HDL nesse grupo, uma vez

que o LDL e triglicerídeos não tiveram diferença ($P > 0,05$). Não houve diferença significativa para nenhuma das outras análises sanguíneas.

Tabela 2: Dados demográficos dos grupos.

	AT (n=11)	GC (n=10)	P
Idade (anos)	33,9 ± 5,9	33,0 ± 5,8	0,735
Peso (kg)	64,6 ± 12,9	63,4 ± 7,8	0,798
Estatutura (cm)	158,8 ± 6,9	160,7 ± 6,6	0,171
IMC (kg/m²)	25,6 ± 4,6	24,5 ± 2,1	0,254
Tempo de doença (anos)	15,4 ± 8,7	-	-
Medicamentos [Nº (%)]			
Prednisona	1 (9%)	-	-
Azatioprina	4 (36%)	-	-
Metotrexato	5 (45%)	-	-
Micofenolato de mofetila	1 (9%)	-	-
Sulfato de hidroxicloroquina	8 (73%)	-	-
Ácido acetilsalicílico	8 (73%)	-	-
Sinvastatina	4 (36%)	-	-
Achados angiográficos [Nº (%)]			
Tipo I	-	-	-
Tipo IIa	1 (9%)	-	-
Tipo IIb	-	-	-
Tipo III	-	-	-
Tipo IV	1 (9%)	-	-
Tipo V	9 (82%)	-	-

Dados apresentados em média ± desvio padrão, ou nº de ocorrência (% do total) e nível de significância para as comparações entre o grupo AT e GC. **AT:** arterite de Takayasu; **GC:** grupo controle; **IMC:** índice de massa corpórea.

Tabela 3: Dados referentes aos critérios de diagnóstico da AT.

	Época do diagnóstico	Início do estudo
Idade de início ≤ 40 anos	11 (100%)	10 (100%)
Claudicação das extremidades	10 (91%)	7 (64%)
Diminuição do pulso da artéria braquial	10 (91%)	10 (91%)
Diferença de pressão arterial > 10 mmHg	9 (82%)	9 (82%)
Sopro em subclávia e aorta abdominal	10 (91%)	10 (91%)
Alterações arteriográficas	10 (91%)	10 (91%)

Tabela 4: Dados laboratoriais dos dois grupos do estudo.

	AT (n=11)	GC (n=10)	P
Glicose (< 100 mg/dL)	84,3 ± 15,1	81,1 ± 8,1	0,562
Colesterol total (< 200 mg/dL)	159,1 ± 25,7	185,9 ± 26,4	0,030
HDL (> 60 mg/dL)	57,0 ± 21,4	76,7 ± 16,7	0,029
LDL (< 100 mg/dL)	93,2 ± 25,4	94,1 ± 32,7	0,943
Triglicerídeos (< 150 mg/dL)	94,9 ± 40,3	92,8 ± 53,7	0,919
Proteína C reativa (< 5 mg/dL)	8,8 ± 9,2	3,8 ± 5,0	0,144
VHS (5,6 – 11,0 mm)	10,9 ± 10,5	5,4 ± 6,5	0,175

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o grupo AT e GC. **AT:** arterite de Takayasu; **GC:** grupo controle; **HDL:** lipoproteína de alta densidade; **LDL:** lipoproteína de baixa densidade; **VHS:** velocidade de hemossedimentação.

6.2. Comparação entre a capacidade cardiorrespiratória em resposta ao teste cardiopulmonar

Os dados referentes ao teste cardiopulmonar se encontram na Tabela 5. Pacientes do grupo AT apresentaram uma capacidade cardiorrespiratória reduzida comparada ao GC. Isso é demonstrado pelos menores valores de VO₂ pico relativo (L/min), VO₂ pico absoluto (ml/kg/min), menor FC e menor quociente respiratório (RER) no pico do esforço, menores tempos referentes ao ponto de compensação respiratória (PCRe) e tempo no pico. Além disso, houve uma tendência para um menor tempo no limiar anaeróbio ventilatório (LAV) ($P = 0,067$).

Tabela 5: Dados cardiopulmonares referentes aos grupos AT e GC.

	AT (n=11)	GC (n=10)	P
Vo ₂ pico (L/min)	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,010
Vo ₂ pico (ml/kg/min)	22,3 ± 5,4	26,3 ± 2,5	0,043
FC Pico (bpm)	156,1 ± 24,0	181,4 ± 11,7	0,007
RER Pico	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,036
Tempo até o LAV (min)	5,4 ± 1,4	6,7 ± 1,6	0,067
Tempo até o PCRe (min)	10,3 ± 1,7	12,4 ± 1,7	0,025
Tempo até a exaustão (min)	11,7 ± 1,9	15,2 ± 2,0	0,001

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o grupo AT e GC. **AT:** arterite de Takayasu; **FC:** frequência cardíaca; **GC:** grupo controle; **LAV:** limiar anaeróbio ventilatório; **PCRe:** ponto de compensação respiratória; **RER:** quociente respiratório; **VO₂:** consumo de oxigênio.

6.3. Comparação entre a força muscular e capacidade funcional do grupo AT e GC.

Os resultados dos testes de força e de capacidade funcional foram menores no grupo AT comparados ao grupo GC (Tabela 6). Isso fica demonstrado pela menor força no *leg press*, flexão de cotovelos e menor capacidade funcional demonstrada nos testes *handgrip*, teste de sentar e levantar e levantar e caminhar, o que corrobora com nossa hipótese inicial. Não houve diferença significativa entre os dois grupos para o teste de 1 RM no supino ($P = 0,182$).

Tabela 6: Dados de força e capacidade funcional referente aos grupos AT e GC.

	AT (n=11)	GC (n=10)	P
1 RM <i>Leg Press</i> (kg)	48,1 ± 13,3	72,7 ± 32,4	0,032
1 RM supino (kg)	21,3 ± 5,9	24,6 ± 5,3	0,182
Flexão de cotovelos (repetições)	18,4 ± 4,2	25,5 ± 3,4	<0,001
<i>Handgrip</i>	23,9 ± 4,2	30,1 ± 5,1	0,007
Sentar e levantar (repetições)	13,5 ± 2,3	19,0 ± 5,7	0,006
Levantar e caminhar (segundos)	6,5 ± 0,5	5,3 ± 0,6	<0,001

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o grupo AT e GC. **AT:** arterite de Takayasu; **GC:** grupo controle; **RM:** repetição máxima.

6.4. Comparação entre os questionários de qualidade de vida e de percepção de locomoção (WIQ) entre os grupos AT e GC.

Os dados referentes à qualidade de vida se encontram na Tabela 7. Pacientes do grupo AT demonstram uma qualidade de vida prejudicada comparada ao grupo GC. Pacientes do grupo AT apresentaram menores escores nos quesitos capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral de saúde, vitalidade e saúde mental do questionário SF-36. Além disso, o questionário HAQ foi maior no grupo AT ($P = 0,020$), sustentando os achados da qualidade de vida prejudicada nesses sujeitos.

Os dados do questionário WIQ se encontram na Tabela 8. Pacientes com AT apresentaram valores menores em todos os domínios (distância de caminhada, velocidade de caminhada e subir escadas) avaliados no questionário quando comparado ao grupo controle ($P < 0,05$).

Tabela 7: Dados referentes aos questionários de qualidade de vida SF-36 e HAQ dos grupos AT e GC.

	AT (n=11)	GC (n=10)	P
Capacidade funcional	56,5 ± 21,2	79,0 ± 8,4	0,013
Aspectos físicos	47,5 ± 46,3	97,5 ± 7,9	0,012
Dor	73,6 ± 12,8	83,4 ± 18,1	0,101
Estado geral de saúde	66,0 ± 17,8	89,0 ± 13,7	0,024
Vitalidade	53,5 ± 21,5	72,0 ± 10,9	0,068
Aspectos sociais	68,8 ± 26,5	80,0 ± 28,9	0,464
Aspectos emocionais	70,0 ± 48,3	73,4 ± 41,0	0,891
Saúde mental	63,2 ± 25,0	81,1 ± 11,8	0,054
HAQ	0,6 ± 0,5	0,1 ± 0,1	0,036

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o grupo AT e GC. **AT:** arterite de Takayasu; **GC:** grupo controle; **HAQ:** *Health Assessment Questionnaire*.

Tabela 8: Dados referentes ao questionário *WIQ* dos grupos AT e GC.

	AT (n=11)	GC (n=10)	P
Distância de caminhada	70,4 ± 21,0	95,9 ± 11,2	0,002
Velocidade de caminhada	56,4 ± 21,7	85,4 ± 15,4	0,002
Subir escadas	62,5 ± 21,2	93,8 ± 12,1	<0,001

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o grupo AT e GC. **AT:** arterite de Takayasu; **GC:** grupo controle; **WIQ:** *Walking Impairment Questionnaire*.

6.5. Comparação entre a função endotelial entre os grupos AT e GC.

Os dados referentes à avaliação da função do endotélio se encontram na tabela 9. Em uma pacientes do grupo AT, não foi possível aferir a pressão arterial, devido ao grau de oclusão vascular e assim, o uso da nitroglicerina sublingual não foi possível, fazendo com que apenas 10 pacientes fizessem a avaliação do endotélio. Diferentemente dos dados encontrados na literatura, nosso estudo não encontrou diferenças significativas entre os valores basais, dilatação mediada pelo fluxo ou após o uso de nitroglicerina sublingual para a função endotelial ($P > 0,05$).

Tabela 9: Dados referentes à avaliação da função endotelial entre os grupos AT e GC.

	AT (n=10)	GC (n=10)	P
Basal (mm)	3,4 ± 0,5	3,0 ± 0,4	0,110
Endotélio Dependente (%)	6,4 ± 6,9	7,7 ± 2,0	0,583
Endotélio Independente (%)	17,8 ± 10,8	21,7 ± 5,6	0,330

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o grupo AT e grupo GC. **AT:** arterite de Takayasu; **GC:** grupo controle; %: percentual de mudança do diâmetro após hiperemia reativa (endotélio dependente) e nitroglicerina sublingual (endotélio independente).

6.6. Comparação das respostas das citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão de exercício aeróbio.

A figura 4 mostra a cinética das citocinas IL-1ra, IL-6, IL-10 e IL12p70 e suas respectivas área sob a curva (ASC) em resposta a uma sessão de exercício aeróbio no grupo AT e GC.

Em resposta a uma sessão de exercício aeróbio foram observadas pequenas alterações para as citocinas e receptores solúveis de TNF. Não foram encontradas diferenças significativas para a IL1-ra, IL-6 e IL12p70 em resposta a uma sessão de exercício aeróbio ou entre os grupos. Para a IL-10, houve uma diminuição no grupo AT na Rec180 (Basal vs. Rec180: $2,37 \pm 1,2$ vs. $1,82 \pm 0,7$ pg/mL – $P = 0,021$). Não foram encontradas diferenças significativas para a ASC para IL-1ra, IL-6, IL-10 e IL12p70 ($P > 0,05$).

Figura 4. Respostas das citocinas IL-1ra, IL-6, IL-10 e IL-12p70 a uma sessão de exercício aeróbio (60% do VO_2 máximo) e suas respectivas áreas sob a curva. **a** - Diferença significativa para o grupo AT comparado ao basal. **Painel A** – receptor antagonista de interleucina-1; **Painel B** – Interleucina-6; **Painel C** – Interleucina-10; **Painel D** – Interleucina-12p70.

A figura 5 mostra a cinética do VEGF e PDGF AA e suas ASC em resposta a uma sessão de exercício aeróbio no grupo AT e GC. Houve uma diferença significativa entre o grupo AT e GC para o mesmo ponto no tempo no PDGF AA na Rec60 (AT vs. GC: $2032,2 \pm 1658,7$ vs. $3670,2 \pm 1551,4$ pg/mL – $P = 0,017$), Rec120 (AT vs. GC: $2095,8 \pm 1792,5$ vs. $3861,8 \pm 2124,1$ pg/mL – $P = 0,022$), e Rec180 (AT vs. GC: $2337,2 \pm 1315,0$ vs. $3869,4 \pm 2064,8$ pg/mL – $P = 0,013$). Enquanto para o VEGF não foi encontrado diferença entre os grupos ou em resposta a sessão do exercício para o grupo AT e GC. Não houve diferença significativa para a ASC no grupo AT ou GC para o PDGF AA ou VEGF ($P < 0,05$) (Figura 5).

Figura 5. Respostas do VEGF e PDGF AA uma sessão de exercício aeróbio (60% do VO_2 máximo) e suas respectivas áreas sob a curva. * - Diferença significativa entre os grupos AT e GC para o mesmo ponto no tempo. **Painel E** – Fator de crescimento vascular endotelial; **Painel F** – Fator de crescimento derivado de plaquetas.

A figura 6 mostra a cinética TNF- α e seus receptores solúveis e suas respectivas ASC em resposta a uma sessão de exercício aeróbico no grupo AT e GC. No grupo AT, houve uma diminuição dos níveis séricos de sTNFR_I comparado ao basal na Rec60 (Basal vs. Rec60: $167,0 \pm 38,5$ vs. $145,6 \pm 44,3$ pg/mL – $P = 0,026$) na Rec120 (Basal vs. Rec120: $167,0 \pm 38,5$ vs. $153,4 \pm 47,2$ pg/mL – $P = 0,055$) e na Rec180 (Basal vs. Rec180: $167,0 \pm 38,5$ vs. $141,6 \pm 43,7$ pg/mL – $P = 0,016$). Da mesma forma, houve uma diminuição nos níveis séricos de sTNFR_{II} logo após o fim do exercício, e na Rec60, Rec120 e Rec180 (Basal vs. Final: $1115,9 \pm 348,6$ vs. $989,7$ pg/mL – $P = 0,021$; Basal vs. Rec60: $1115,9 \pm 348,6$ vs. $964,18 \pm 285,3$ pg/mL – $P = 0,006$; Basal vs. Rec120: $1115,9 \pm 348,6$ vs. $990,3 \pm 289,1$ pg/mL – $P = 0,041$; Basal vs. Rec180: $1115,9 \pm 348,6$ vs. $968,9 \pm 311,2$ pg/mL – $P = 0,004$). A diminuição dos receptores solúveis de TNF no grupo AT foi acompanhada por uma diminuição nos níveis séricos de TNF- α na Rec120 e Rec180 comparado aos valores basais dessa citocina (Basal vs. Rec120: $4,03 \pm 1,8$ vs. $3,29 \pm 1,5$ pg/mL – $P = 0,006$; Basal vs. Rec180: $4,03 \pm 1,87$ vs. $3,49 \pm 1,72$ pg/mL – $P = 0,041$). No grupo GC, houve apenas uma queda para sTNFR_{II} na Rec180 (Basal vs. Rec180: $946,7 \pm 123,7$ vs. $861,9 \pm 139,5$ pg/mL – $P = 0,022$). Não houve diferença significativa para a ASC no grupo AT ou GC para o TNF ou para seus receptores solúveis ($P < 0,05$).

Figura 6. Respostas do TNF- α , e seus receptores solúveis (sTNFR I e sTNFR II) a uma sessão de exercício aeróbio (60% do VO_2 máximo) e suas respectivas áreas sob a curva. **a** - Diferença significativa para o grupo AT comparado ao basal; **b** - Diferença significativa para o grupo GC comparado ao basal. **Painel G** – Fator de necrose tumoral alfa; **Painel H** – Receptor solúvel de TNF I; **Painel I** – Receptor solúvel de TNF 2.

7. Treinamento aeróbio

7.1. Dados demográficos, clínicos e terapêuticos das pacientes que participaram do programa de treinamento

Seis pacientes do grupo AT participaram de um programa de treinamento aeróbio por 12 semanas. As características dos sujeitos estão apresentadas na Tabela 10. A altura, idade, peso e IMC foram similares entre o basal e pós treinamento ($P > 0,05$). Apenas um paciente fazia uso de prednisona em dosagem menor que 10 mg/dia, sendo que a medicação mais usada pelos pacientes foi o ácido acetilsalicílico. A duração média do tempo de doença foi de 11,3 anos.

Na época do diagnóstico da doença, todas as pacientes tinham idade menor que 40 anos, diminuição do pulso da artéria braquial e apresentavam alterações arteriográficas, enquanto 5 pacientes apresentavam claudicação de extremidades, diferença de pressão arterial > 10 mmHg, e sopro em subclávia e aorta abdominal (Tabela 11). No início do estudo, uma paciente tinha 41 anos, enquanto 4 pacientes apresentavam claudicação das extremidades como manifestação clínica.

Os dados laboratoriais dos pacientes após 3 meses treinamento aeróbio estão na Tabela 12. Houve uma tendência a diminuir os níveis de colesterol total após a intervenção ($P = 0,09$; $ES = -1,09$), enquanto as outras variáveis laboratoriais não tiveram alteração ($P > 0,05$).

Tabela 10: Dados demográficos dos pacientes submetidos ao treinamento aeróbio.

	Pré (n=6)	Pós (n=6)	P
Idade (anos)	35,3 ± 6,6	35,6 ± 6,7	0,932
Peso (kg)	67,7 ± 13,3	68,0 ± 16,2	0,971
Altura (cm)	160,5 ± 8,2	160,6 ± 8,2	0,972
IMC (kg/m ²)	26,3 ± 4,6	26,2 ± 5,6	0,988
Duração da doença (anos)	11,3 ± 5,9	-	-
Medicamentos [Nº (%)]			
Prednisona (%)	1 (17)	1 (17)	-
Azatioprina (%)	1 (17)	1 (17)	-
Metotrexato (%)	2 (33)	2 (33)	-
Micofenolato de mofetila (%)	1 (17)	1 (17)	-
Ácido acetilsalicílico (%)	6 (100)	6 (100)	-
Sinvastatina (%)	1 (17)	1 (17)	-
Achados angiográficos [Nº (%)]			
Tipo I	-	-	-
Tipo II a	-	-	-
Tipo II b	-	-	-
Tipo III	-	-	-
Tipo IV	-	-	-
Tipo V	6 (100)	6 (100)	-

Dados apresentados em média ± desvio padrão, ou nº de ocorrência (% do total) e nível de significância para as comparações entre pré e após 3 meses de treinamento aeróbio. **IMC:** índice de massa corpórea.

Tabela 11: Dados referentes aos critérios de diagnóstico da AT dos pacientes submetidos ao treinamento

	Época do diagnóstico	Início do estudo
Idade de início ≤ 40 anos	6 (100%)	5 (84%)
Claudicação de extremidades	5 (84%)	4 (68%)
Diminuição do pulso da artéria braquial	6 (100%)	6 (100%)
Diferença de pressão arterial > 10 mmHg	5 (84%)	5 (84%)
Sopro em subclávia e aorta abdominal	5 (84%)	5 (84%)
Alterações arteriográficas	6 (100%)	6 (100%)

Tabela 12: Dados laboratoriais das pacientes submetidos ao treinamento

	Pré (n= 6)	Pós (n =6)	<i>P</i>	<i>ES</i>	Delta (95 % IC)
Glicose (< 100 mg/dl)	83,3 ± 19,7	78,7 ± 13,3	0,383	-0,27	-8,9 (-28,3 até 12,9)
Colesterol Total (< 200 mg/dL)	156,0 ± 12,8	133,7 ± 25,9	0,090	-1,09	-14 (-425,9 até 349,2)
HDL (> 60 mg/dL)	63,8 ± 26,8	51,5 ± 21,8	0,324	-0,50	-19 (-41,3 até 16,6)
LDL (< 100 mg/dL)	84,2 ± 23,1	75,0 ± 17,3	0,270	-0,45	-11 (-28,2 até 9,8)
Triglicerídeos (< 150 mg/dL)	90,7 ± 30,5	83,0 ± 24,5	0,499	-0,27	-8,5 (-34,7 até 19,4)
Proteína C reativa (< 5 mg/dL)	6,3 ± 10,6	5,2 ± 8,2	0,317	-0,11	-18 (-49,7 até 5,0)
VHS (5,6 – 11 mm)	11,7 ± 10,1	12,75 ± 10,1	0,391	0,10	8,5 (2,2 até 4,4)

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o basal e após 3 meses de treinamento aeróbio. **ES:** tamanho do efeito; **Delta:** percentual de mudança após o treinamento; **IC:** Intervalo de confiança a 95%; **HDL:** lipoproteína de alta densidade; **LDL:** lipoproteína de baixa densidade; **VHS:** velocidade de hemossedimentação.

7.2. Comparação entre a capacidade cardiorrespiratória entre o basal e após 3 meses de treinamento aeróbio

Os dados referentes à capacidade cardiorrespiratória entre o basal e pós treinamento se encontram na Tabela 13. Houve uma melhora significativa no tempo até o limiar anaeróbio ventilatório (LAV) após três meses de treinamento ($P = 0,04$). Houve também um tamanho de efeito moderado para o tempo no pico ($ES: 0,50$), com uma melhora de 10,6% até o tempo de esforço máximo. Não houve diferença significativa para as demais variáveis ($P > 0,05$).

Tabela 13: Dados cardiopulmonares dos pacientes do grupo AT submetidos ao treinamento.

	Pré (n= 6)	Pós (= 6)	<i>P</i>	<i>ES</i>	Delta (95% IC)
VO₂ pico (L/min)	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,761	0,17	3,9 (-0,34 até 0,44)
VO₂pico (ml/kg/min)	20,4 ± 4,7	20,3 ± 4,3	0,895	-0,03	-0,7 (-2,92 até 2,62)
FC Pico (bpm)	150,0 ± 26,3	153,3 ± 24,5	0,496	0,13	2,0 (-8,34 até 15,01)
RER Pico	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,630	0,17	1,9 (-0,11 até 0,17)
Tempo até o LAV (min)	5,1 ± 1,6	6,3 ± 1,6	0,045	0,72	22,7 (-0,03 até -2,29)
Tempo até o PCRe (min)	9,9 ± 1,3	10,2 ± 1,7	0,744	0,21	3,2 (-2,55 até 3,20)
Tempo até a exaustão (min)	11,0 ± 1,8	12,2 ± 2,7	0,272	0,50	10,6 (-1,26 até 3,59)

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o basal e após 3 meses de treinamento aeróbio. **ES:** tamanho do efeito; %; **Delta:** percentual de mudança após o treinamento; **IC:** intervalo de confiança a 95%. **VO₂:** consumo de oxigênio; **FC:** frequência cardíaca; **RER:** quociente respiratório; **LAV:** limiar anaeróbio ventilatório; **PCRe:** ponto de compensação respiratória; **BPM:** batimentos por minuto.

A Figura 7 mostra os dados cardiorrespiratórios de todos os pacientes submetidos ao treinamento separadamente. Observa-se que, houve um aumento do consumo de oxigênio máximo absoluto e relativo para 3 pacientes, mesmo que não significativo. Durante o período de treinamento, uma paciente desenvolveu uma dor precordial, o que por sua vez, pode ter contribuído para que o esforço físico após o treinamento dessa paciente possa ter piorado. Durante o teste de esforço, uma paciente não apresentou o PCRe nem no pré e nem no pós treinamento, enquanto outra paciente só apresentou no pós treinamento, aos 8 min de teste. Para o tempo até a exaustão houve um aumento para quatro pacientes após o treinamento (Figura 7).

Figura 7: Capacidade cardiorrespiratória no basal (Pré) e depois de 12 semanas de intervenção (Pós) **(A)** Consumo de oxigênio máximo absoluto (VO₂ máximo (L/min)) **(B)** Consumo de oxigênio máximo relativo (VO₂ máximo (ml/kg/min)) **(C)** Tempo no limiar anaeróbio ventilatório **(D)** Tempo no ponto de compensação respiratória **(E)** Tempo no pico do esforço máximo. * Diferença significativa entre o pré e o pós treinamento ($P < 0,05$).

7.3. Comparação entre a força muscular e capacidade funcional entre o basal e 3 meses de treinamento aeróbio

Os dados referentes à força e capacidade funcional dos pacientes submetidos ao treinamento aeróbio se encontram na Tabela 14. Houve uma melhora significativa na força muscular demonstrada pelo aumento da força na flexão de cotovelos ($P = 0,008$; ES : 0,83) e uma tendência para aumentar a força no exercício *leg press* ($P = 0,07$; ES : 0,69). A capacidade funcional também foi melhor após o treinamento, demonstrado por um maior número de repetições no exercício de sentar e levantar e um menor tempo no exercício de levantar e caminhar ($P < 0,05$). Não houve diferença significativa no exercício supino e *handgrip* comparado ao pré treinamento ($P > 0,05$). O coeficiente de variação para os exercícios *leg press*, supino, flexão de cotovelos, *handgrip*, sentar e levantar e levantar e caminhar foi de 2,51%, 3,47%, 6,98%, 6,82%, 3,07% e 1,82%, respectivamente. A Figura 8 mostra os dados individuais de força e capacidade funcional de cada paciente submetida ao treinamento.

Tabela 14: Dados de força e capacidade funcional dos pacientes do grupo AT submetidos ao treinamento.

	Pré (n= 6)	Pós (n= 6)	<i>P</i>	<i>ES</i>	Delta (95% IC)
1 RM Leg Press (kg)	46,2 ± 7,7	53,2 ± 12,0	0,071	0,69	15,2 (-0,85 até 14,85)
1 RM Supino (kg)	22,0 ± 4,0	22,7 ± 1,6	0,576	0,22	3,0 (-2,20 até 3,53)
Flexão de cotovelos (repetições)	16,5 ± 3,9	20,8 ± 6,2	0,008	0,83	26,2 (-2,28 até -5,37)
Handgrip	24,2 ± 2,4	24,5 ± 2,6	0,701	0,09	1,0 (-1,41 até 1,74)
Sentar e Levantar (repetições)	12,2 ± 2,3	14,3 ± 3,3	0,041	0,75	17,7 (-0,12 até -4,20)
Levantar e Caminhar (segundos)	6,4 ± 0,5	5,9 ± 0,7	0,017	0,72	-6,9 (0,75 até 0,11)

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o basal e após 3 meses de treinamento aeróbio. **ES:** tamanho do efeito; **Delta:** percentual de mudança após o treinamento; **IC:** intervalo de confiança a 95%; **Handgrip:** preensão manual; **RM:** repetição máxima.

Figura 8: Força muscular e capacidade funcional no basal (Pré) e depois de 12 semanas de intervenção (Pós) **(F)** Teste de 1 repetição máxima (RM) no exercício supino **(G)** Teste de 1 repetição máxima (RM) no exercício *Leg Press* **(H)** Teste de flexão de cotovelos **(I)** Teste de prensão manual (*handgrip*) **(J)** Teste de sentar e levantar **(K)** Teste de levantar e caminhar. * Diferença significativa entre o pré e o pós treinamento ($P < 0,05$).

7.4. Comparação entre os questionários de qualidade de vida e de percepção de locomoção (*WIQ*) entre o basal e o pós treinamento

A Tabela 15 mostra os dados referentes à qualidade de vida basal e pós treinamento dos pacientes. Após 3 meses de treinamento aeróbio, não houve diferença significativa para nenhum dos domínios do SF-36, a não ser um efeito moderado para aspectos físicos (*ES*: 60,0). Da mesma forma, não houve diferença para o questionário *HAQ* ($P > 0,05$).

Houve uma melhora significativa após intervenção no domínio de subir escadas para o questionário *WIQ* (Tabela 16), enquanto os outros domínios não alteraram ($P > 0,05$)

Tabela 15: Dados referentes aos questionários SF-36 e *HAQ* entre o pré e após a intervenção.

	Pré (n = 6)	Pós (= 6)	<i>P</i>	<i>ES</i>	Delta (95% IC)
Capacidade Funcional	45,8 ± 15,9	50,8 ± 23,3	0,416	0,25	10.9 (-11.92 até 21.92)
Aspectos Físicos	41,67 ± 46,5	66,7 ± 43,8	0,157	0,55	60.0 (-15.54 até 65.54)
Dor	73,2 ± 21,6	69,0 ± 26,2	0,686	-0,19	-5.7 (-29.03 até 20.70)
Estado Geral de Saúde	65,0 ± 21,4	69,2 ± 15,9	0,588	0,19	6.4 (-17.70 até 26.03)
Vitalidade	65,8 ± 25,9	68,7 ± 27,7	0,197	0,10	4.4 (-7.61 até 22.16)
Aspectos Sociais	62,5 ± 18,8	66,7 ± 51,6	0,786	0,10	6.7 (-29.07 até 38.03)
Aspectos Emocionais	66,7 ± 51,6	61,2 ± 49,1	0,785	-0,10	-8.3 (-73.36 até 62.36)
Saúde Mental	56,7 ± 28,5	70,4 ± 24,2	0,674	0,51	24.2 (-25.20 até 51.68)
<i>HAQ</i>	0,7 ± 0,7	0,6 ± 0,7	0,752	-0,20	-19.2 (-0.99 até 0.71)

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre o basal e após 3 meses de treinamento aeróbio. **ES**: tamanho do efeito; **Delta**: percentual de mudança após o treinamento; **IC**: intervalo de confiança a 95%; **HAQ**: *Health Assessment Questionnaire*.

Tabela 16: Dados referentes ao questionário *WIQ* entre o pré e após a intervenção

	Pré (n= 6)	Pós (n=6)	P	ES	Delta (95 % IC)
Distância de caminhada	71,4 ± 24,5	61,6 ± 18,9	0,500	-0,44	-13,7 (-54,0 até 34,6)
Velocidade de caminhada	43,6 ± 18,9	58,3 ± 28,7	0,465	0,60	34,4 (-41,4 até 71,0)
Subir escadas	50,5 ± 12,7	80,0 ± 22,7	0,042	1,15	54,5 (-10,5 até -44,5)

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre basal e após 3 meses de treinamento aeróbio. **WIQ:** *Walking Impairment Questionnaire*. **ES:** tamanho do efeito; **Delta:** percentual de mudança após o treinamento; **IC:** intervalo de confiança a 95%;

7.5. Comparação entre a função endotelial entre o basal e após 3 meses de treinamento

Os dados referentes à função endotelial do grupo AT submetido à intervenção estão na tabela 17. Apenas 5 pacientes do grupo AT fizeram a avaliação da função endotelial, uma vez que em uma paciente não era possível aferir a pressão, devido ao grau de oclusão vascular e assim, o uso da nitroglicerina sublingual não foi possível. Não foi observada nenhuma diferença entre os valores basais, endotélio dependente e independente após 3 meses de treinamento comparado ao basal ($P < 0,05$).

Tabela 17: Dados referentes à avaliação da função endotelial entre o pré e após a intervenção

	Pré (n= 5)	Pós (n=5)	P	ES	Delta (95% IC)
Basal (mm)	3,7 ± 0,4	3,8 ± 0,4	0,451	0,32	2.9 (-0,25 até 0,46)
Endotélio Dependente (%)	6,7 ± 7,7	6,0 ± 3,6	0,784	-0,11	-9.9 (-6,99 até 5,65)
Endotélio Independente (%)	18,2 ± 11,9	16,3 ± 11,9	0,610	-0,16	-10.2 (-14,18 até 10,46)

Dados apresentados em média ± desvio padrão e nível de significância para as comparações entre basal e após 3 meses de treinamento aeróbio. **%:** Percentual de mudança do diâmetro após hiperemia reativa (Endotélio dependente) e nitroglicerina sublingual (Endotélio independente). **ES:** tamanho do efeito; **Delta:** percentual de mudança após o treinamento; **IC:** intervalo de confiança a 95%.

7.6. Comparação das concentrações basais de citocinas e receptores solúveis de TNF antes e após o treinamento aeróbio

Foram avaliadas as concentrações basais de citocinas e receptores solúveis de TNF antes e após o treinamento dos pacientes com AT para verificar o efeito do treinamento aeróbio nessas concentrações. Os dados dessas concentrações se encontram na Figura 9. Houve uma diminuição significativa nas concentrações basais de TNF- α após três meses de treinamento aeróbio (Pré vs. Pós: $3,42 \pm 0,8$ vs. $2,92 \pm 1,0$ pg/mL – $P = 0,046$). Após o treinamento, houve um aumento significativo nas concentrações basais de VEGF (Pré vs. Pós: $525,0 \pm 376,1$ vs. $797,3 \pm 542,0$ pg/mL – $P = 0,046$) e nas concentrações basais de PDGF AA (Pré vs. Pós: $1510,0 \pm 1246,3$ vs. $3064,5 \pm 1423,4$ pg/mL – $P = 0,046$). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas para os valores basais das demais citocinas e receptores solúveis de TNF ($P > 0,05$).

Concentrações basais de citocinas e receptores solúveis de TNF

Figura 9. Concentrações basais das citocinas e receptores solúveis de TNF no grupo AT antes e após três meses de treinamento aeróbio (PRÉ e PÓS, respectivamente). * - diferença significativa entre o pré e pós treinamento aeróbio ($P < 0,05$). **Painel A** – Receptor antagonista de interleucina-1; **Painel B** – Interleucina-6; **Painel C** – Interleucina-10; **Painel D** – Interleucina-12p70; **Painel E** – Fator de crescimento vascular endotelial; **Painel F** – Fator de crescimento derivado de plaquetas; **Painel G** – Fator de necrose tumoral alfa; **Painel H** – Receptor solúvel de TNF 1; **Painel I** – Receptor solúvel de TNF 2.

7.7. Comparação das respostas das citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão de exercício aeróbio antes e após o treinamento aeróbio

A Figura 10 mostra a cinética e a ASC das citocinas IL-1ra, IL-6, IL-10 e IL12p70 em resposta a uma sessão de exercício aeróbio antes e após três meses de treinamento aeróbio nos pacientes com AT. Não foram encontradas diferenças na cinética para as citocinas IL-1ra, IL-6, IL-10 e IL12p70 em resposta ao exercício aeróbio nos pacientes antes do treinamento. Após o treinamento, houve uma diminuição da IL-6 logo ao final do exercício (Basal vs. Final: $0,99 \pm 0,8$ vs. $0,79 \pm 0,8$ pg/mL – $P = 0,046$), com os valores retornando ao normal já na Rec60. Houve também um aumento para IL-10 na Rec180 após o treinamento (Basal vs. Rec180: $1,56 \pm 1,4$ vs. $2,12 \pm 1,9$ pg/mL – $P = 0,046$). Não houve diferença na área sob a curva entre o pré e pós treinamento para IL1ra, IL-6, IL-10 e IL12p70, ou para qualquer outro ponto no tempo da cinética dessas citocinas ($P > 0,05$).

Figura 10. Respostas das citocinas IL-1ra, IL-6, IL-10 e IL-12p70 a uma sessão de exercício aeróbio (60% do VO_2 máximo) e suas respectivas áreas sob a curva. b - Diferença significativa para o grupo AT após o treinamento comparado ao basal. **Painel A** – Receptor antagonista de interleucina-1; **Painel B** – Interleucina-6; **Painel C** – Interleucina-10; **Painel D** – Interleucina-12p70.

A Figura 11 mostra os dados da cinética e ASC do VEGF e PDGAA em resposta a uma sessão de exercício aeróbio antes e após três meses de treinamento aeróbio nos pacientes com AT. Os pacientes após o treinamento apresentaram valores séricos de VEGF basal maiores que antes do treinamento (Pré vs. Pós: $525,0 \pm 376,1$ vs. $797,3 \pm 542,0$ pg/mL – $P = 0,046$), diferença essa que desapareceu no final do exercício e nas recuperações após a sessão de exercício. Dessa forma, não foi encontrada diferença significativa para a área sob a curva para o VEGF ($P > 0,05$). Também no basal, os valores de PDGF AA foram maiores após o treinamento (Pré vs. Pós: $1510,0 \pm 1246,3$ vs. $3064,5 \pm 1423,4$ pg/mL – $P = 0,046$). Comparando o mesmo ponto no tempo entre o pré e após o treinamento, os valores de PDGF AA foram maiores após o treinamento na Rec60 (Pré vs. Pós: $1109,2 \pm 765,8$ vs. $2588,3 \pm 1474,8$ pg/mL – $P = 0,028$), na Rec120 (Pré vs. Pós: $1082,3 \pm 896,7$ vs. $3489,7 \pm 1663,9$ pg/mL – $P = 0,028$) e na Rec180 (Pré vs. Pós: $1662,0 \pm 902,8$ vs. $3051,3 \pm 1299,2$ pg/mL – $P = 0,046$). Houve uma diferença significativa para a área sob a curva do PDGF AA, que foi maior após o treinamento ($P = 0,005$).

Figura 11. Respostas do VEGF e PDGF AA a uma sessão de exercício aeróbio (60 % do VO_2 máximo) antes e após o treinamento aeróbio e suas respectivas áreas sob a curva. * - Diferença significativa entre o pré e o pós treinamento para o mesmo ponto no tempo. Para a área sob a curva, * diferença significativa entre o pré e o pós treinamento ($P < 0,05$). **Painel E** – Fator de crescimento vascular endotelial; **Painel F** – Fator de crescimento derivado de plaquetas.

A Figura 12 mostra os dados da cinética e ASC do $\text{TNF-}\alpha$ e seus receptores solúveis em resposta a uma sessão de exercício aeróbio antes e após três meses de treinamento aeróbio nos pacientes com AT. Na cinética do $\text{TNF-}\alpha$ antes do treinamento, houve uma queda na Rec120 após a sessão de exercício comparado ao basal (Basal vs. Rec120: $3,43 \pm 0,8$ vs. $2,96 \pm 0,7$ pg/mL – $P = 0,028$), sendo que a mesma queda foi observada na Rec120 na cinética após o treinamento (Basal vs. Rec120: $2,92 \pm 1,0$ vs. $2,04 \pm 0,7$ pg/mL – $P = 0,028$). Os pacientes antes do treinamento aeróbio apresentavam maiores valores basais de $\text{TNF-}\alpha$, sendo que após o treinamento aeróbio houve uma queda significativa nesses valores (Pré vs. Pós: $3,42 \pm 0,8$ vs. $2,92 \pm 1,0$ pg/mL – $P =$

0,046). Comparando a cinética de citocinas pré a após o treinamento para o mesmo ponto no tempo, após o treinamento os valores de TNF- α foram menores no final da sessão de exercício (Pré vs. Pós: $3,11 \pm 0,5$ vs. $2,31 \pm 0,5$ pg/mL – $P = 0,028$) e na Rec120 (Pré vs. Pós: $2,96 \pm 2,7$ vs. $2,04 \pm 0,7$ pg/mL – $P = 0,028$). A área sob a curva do TNF- α foi estatisticamente menor após o treinamento ($P = 0,023$).

Na cinética dos receptores solúveis de TNF antes do treinamento, o sTNFRI foi menor no fim do exercício comparado ao basal (Basal vs. Final: $180,5 \pm 38,6$ vs. $162,7 \pm 48,6$ pg/mL – $P = 0,046$), na Rec60 (Basal vs. Rec60: $180,5 \pm 38,6$ vs. $157,5 \pm 55,4$ pg/mL – $P = 0,046$), na Rec120 (Basal vs. Rec120: $180,5 \pm 38,6$ vs. $155,5 \pm 55,8$ pg/mL – $P = 0,041$) e na Rec180 (Basal vs. Rec180: $180,5 \pm 38,6$ vs. $156,3 \pm 53,8$ pg/mL – $P = 0,046$). Na cinética dos receptores solúveis de TNF após o treinamento aeróbio, o sTNFRI apresentou apenas uma queda na Rec120 (Basal vs. Rec120: $283,0 \pm 70,9$ vs. $275,0 \pm 74,9$ pg/mL – $P = 0,027$). Comparando o mesmo ponto no tempo para a cinética do sTNFRI, houve uma diferença entre o pré o pós treinamento, sendo que o sTNFRI apresentou maiores valores na sessão após o treinamento no final do exercício (Pré vs. Pós: $162,7 \pm 48,6$ vs. $294,0 \pm 75,4$ pg/mL – $P = 0,046$), na Rec60 (Pré vs. Pós: $157,8 \pm 55,4$ vs. $285,0 \pm 63,0$ pg/mL – $P = 0,028$), Rec120 (Pré vs. Pós: $155,5 \pm 51,8$ vs. $275,0 \pm 74,8$ pg/mL – $P = 0,046$) e na Rec180 (Pré vs. Pós: $156,3 \pm 53,3$ vs. $279,0 \pm 59,0$ pg/mL – $P = 0,028$). Além disso, a área sob a curva para o sTNFRI foi estatisticamente maior após o treinamento ($P = 0,020$).

Da mesma forma que o sTNFRI, na cinética dos receptores solúveis antes do treinamento, houve uma queda no sTNFRII comparado ao basal no final do exercício (Basal vs. Final: $1219,7 \pm 412,1$ vs. $1048,2 \pm 351,7$ pg/mL – $P = 0,046$), na Rec60 (Basal vs. Rec60: $1219,7 \pm 412,1$ vs. $1140 \pm 44,9$ pg/mL – $P = 0,046$), na Rec120 (Basal vs. Rec120: $1219,7 \pm 412,1$ vs. $1128,0 \pm 46,8$ pg/mL – $P = 0,028$) e na Rec180 (Basal

vs. Rec180: $1219,7 \pm 412,1$ vs. $1135,8 \pm 479,4$ pg/mL – $P = 0,028$). Assim como o sTNFRI, a cinética do sTNFRII após o treinamento aeróbio apresentou apenas uma queda comparado ao basal na Rec180 (Basal vs. Rec180: $1306,0 \pm 556,8$ vs. $1179,0 \pm 469,7$ pg/mL – $P = 0,055$). Comparando o mesmo ponto no tempo na cinética do sTNFRII, houve uma diferença entre o pré e o pós treinamento apenas na Rec60, que foi maior após o treinamento (Pré vs. Pós: $1036,7 \pm 351,4$ vs. $1265,0 \pm 582,5$ pg/mL – $P = 0,028$). Não houve diferença estatística para área sob a curva do sTNFRII entre o pré e o pós treinamento ($P > 0,05$).

Figura 12. Respostas do TNF- α e seus receptores solúveis a uma sessão de exercício aeróbio (60% do VO_2 máximo) antes e após o treinamento aeróbio e suas respectivas áreas sob a curva. * - Diferença significativa entre os grupos para o mesmo ponto no tempo. a - Diferença significativa para o grupo AT pré comparado ao basal. b - Diferença significativa para o grupo AT pós comparado ao basal. Para área sob a curva, * diferença significativa entre o pré a pós treinamento ($P < 0,05$). **Painel G** – Fator de necrose tumoral alfa; **Painel H** – Receptor solúvel de TNF 1; **Painel I** – Receptor solúvel de TNF 2.

8. Discussão (Análise transversal e efeito agudo)

8.1. Respostas e comparação da capacidade aeróbia, força e função muscular entre o grupo AT e GC

Até o presente momento, esse é o primeiro estudo a avaliar os efeitos agudos e crônicos do exercício físico aeróbio em pacientes com AT. Os principais achados foram: *i*) de forma geral, uma sessão de exercício aeróbio não afeta de forma diferente a cinética de citocinas em pacientes com AT e seus pares saudáveis; *ii*) as 12 semanas de treinamento aeróbio resultaram em uma melhora na força muscular (flexão de cotovelos e tendência a aumentar a força no *leg press*), capacidade funcional (teste de sentar e levantar e levantar e caminhar), habilidade de subir escadas (no questionário *WIQ*) e o tempo no LAV (no teste de capacidade aeróbia), enquanto as demais capacidades físicas, função endotelial e qualidade de vida permaneceram inalteradas; *iii*) o treinamento aeróbio não exacerbou a inflamação em pacientes com AT, levando até mesmo a uma queda da citocina pró-inflamatória TNF- α (tanto no basal como em resposta a uma sessão de exercício aeróbio); e *iv*) o treinamento aeróbio levou a um aumento nas concentrações basais de VEGF (no basal) e PDGF AA (tanto no basal como em resposta a uma sessão de exercício aeróbio), dois potentes fatores de crescimento relacionados a angiogênese.

Corroborando com nossa hipótese inicial, nossos resultados preliminares demonstraram que pacientes com AT apresentam uma capacidade aeróbia prejudicada quando comparado a sujeitos saudáveis. A capacidade aeróbia diminuída foi demonstrada por um menor consumo de oxigênio pico relativo e absoluto, menor frequência cardíaca e consciente respiratório no pico do esforço, além de um menor tempo até os limiares e até a exaustão.

Pacientes com DAP, que tem como manifestação clínica a claudicação intermitente e isquemia periférica, da mesma forma que pacientes com AT, também apresentam a capacidade aeróbia diminuída quando comparado aos seus pares saudáveis. Em pacientes com DAP, os baixos níveis de HDL estão associados a uma piora dos sintomas de claudicação, o que por sua vez leva a uma piora da capacidade aeróbia (Mauer et al, 2010; Farah et al, 2015). No presente estudo, os pacientes do grupo AT apresentaram menores níveis de colesterol HDL que sujeitos saudáveis, o que sugere que o perfil metabólico prejudicado desses pacientes poderia afetar a capacidade cardiorrespiratória, aumentando assim a chance de futuros eventos cardiovasculares. Porém, diferentemente dos pacientes com DAP, os pacientes com AT não apresentaram uma piora dos sintomas de claudicação em resposta ao teste cardiopulmonar.

Pacientes com AT cursam de uma fase sistêmica inflamatória, para uma fase fibrótica e oclusiva, caracterizada pela remissão da doença. Durante essa fase, oclusões e estenoses são características da doença, e um processo de isquemia crônica perdura. A isquemia crônica que esses pacientes apresentam, pode diminuir de forma significativa o aporte de nutrientes e oxigênio para a musculatura esquelética. Em pacientes com DAP, a diminuição da massa muscular em membros inferiores parece ser o maior indicador da diminuição da capacidade aeróbia e do desempenho físico independente do grau de estenose que os pacientes apresentem (Ryan et al, 2000). Além disso, em pacientes com DAP ou em modelos experimentais de isquemia periférica, a fase anaeróbica é prolongada, fazendo com que a capacidade de tolerar o exercício diminua (Schocke et al., 2008).

Da mesma forma que a capacidade aeróbia, a força nos exercícios *leg press*, flexão de cotovelos e *handgrip* e a capacidade funcional nos exercícios sentar e levantar e levantar e caminhar foi menor no grupo AT do que no grupo saudável, demonstrando

que esses pacientes apresentam uma força muscular e capacidade funcional prejudicada. A força muscular diminuída pode estar associada à severidade da estenose na doença, uma vez que a mesma diminui a perfusão tecidual, o que consequentemente leva a uma diminuição do metabolismo celular, como já foi visto na DAP (Anderson et al, 2009). Dessa forma, a isquemia crônica que pacientes com AT apresentam, pode ser o principal gatilho para uma diminuição da força e função muscular nessa doença.

Na DAP, uma capacidade de realizar exercícios reduzida é o maior indicador de mortalidade nesses pacientes (Leeper et al, 2013). A diminuição da capacidade aeróbia, da força e da capacidade funcional em sujeitos saudáveis e com doenças crônicas está associada diretamente com todas as causas de mortalidade (Komada et al, 2009). Além disso, existe uma relação inversa entre o nível da capacidade aeróbia e o risco de mortalidade por todas as causas (Kodama et al, 2009). Como visto no presente estudo, os resultados de capacidade aeróbia, força e função muscular, apontam que pacientes com AT apresentam essas capacidades diminuídas. Portanto, o uso de estratégias que potencializem essas capacidades deve ser empregado nesses pacientes, como forma de reverter o prejuízo das mesmas.

8.2. Resposta e comparação da qualidade de vida, *walking impairment questionnaire* e função endotelial no grupo AT e GC

Corroborando com outros estudos da literatura, nós demonstramos que pacientes com AT, apresentam a qualidade de vida prejudicada quando comparado aos sujeitos saudáveis. Isso foi demonstrado por menores valores nos domínios de capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral de saúde, vitalidade, e saúde mental do SF-36.

Além disso, o questionário *HAQ* também foi pior no grupo AT do que no grupo saudável.

Nossos achados apoiam outros estudos da literatura, que demonstraram que pacientes com AT apresentam a qualidade de vida prejudicada comparada aos seus pares saudáveis. Abularrage et al.(2008) demonstraram que a qualidade de vida de pacientes com AT, é pior no aspectos físicos e mental quando comparado a outras doenças vasculares. Yilmaz et al.(2013) demonstraram que os escores de estado geral de saúde, aspectos físicos e sociais e de capacidade funcional são piores nos pacientes com AT, o que é compatível com nossos dados.

A capacidade funcional e aspectos físicos diminuídos no questionário SF-36 encontrada nesses pacientes, podem ter relação direta com a diminuição da capacidade aeróbia, força e função muscular demonstradas nesse estudo. Uma vez que todos os pacientes do estudo eram sedentários, e o exercício físico tem sido uma importante ferramenta para melhorar a saúde geral, os domínios de estado geral de saúde e vitalidade poderiam ser potencializados pela prática de exercícios físicos. Como a AT é uma doença sem cura, estratégias que melhorem esses domínios devem ser empregadas como forma de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Foi observada uma diferença significativa nos domínios de distância de caminhada, velocidade de caminhada e subir escadas do questionário WIQ, com o grupo controle demonstrando maiores valores nesses domínios. Isso sugere que pacientes com AT tenham um prejuízo na capacidade de caminhada. O questionário WIQ tem sido considerado o melhor questionário para avaliar as limitações ambulatoriais em pacientes com DAP (Myers et al., 2008). Nesses pacientes, baixos níveis do domínio subir escadas do questionário WIQ, são associados com uma maior chance de mortalidade por doenças cardiovasculares e por todas as outras causas (Jain et al., 2012). Nead et

al., (2013) usaram o WIQ para avaliar sua capacidade preditiva e modelos de risco através desse questionário. Os autores concluíram que os três domínios do WIQ predizem futuras mortes cardiovasculares e por todas as outras causas, sendo que isso não se aplica apenas a DAP (Nead et al., 2013). Portanto, estratégias que melhorem esses domínios devem ser empregadas em pacientes com AT.

Não encontramos diferença significativa na avaliação da função endotelial quando avaliado o basal, dilatação induzida por nitrato ou dilatação mediada pelo fluxo entre o grupo AT e o grupo saudável. Avaliando 30 pacientes com AT, Zavaleta et al.(2009) demonstraram que pacientes com AT apresentam uma função endotelial prejudicada comparado a sujeitos saudáveis e hipertensos. Comparando 32 pacientes com AT, com pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e sujeitos saudáveis, Alibaz-Oner et al.(2014) não encontraram diferenças entre o grupo AT e lúpus eritematoso sistêmico, porém os pacientes com AT apresentavam uma dilatação mediada pelo fluxo menor, além de uma maior espessura das camadas médias e íntima comparada ao grupo saudável. Uma vez que o número de sujeitos no nosso estudo foi baixo comparado aos demais, esse pode ter sido o motivo pela qual não encontramos diferenças significativas para a função endotelial no grupo AT quando comparado ao grupo saudável.

8.3. Resposta e comparação da cinética de citocinas e receptores solúveis de TNF ao exercício físico agudo entre os grupos AT e GC

Esse é o primeiro estudo a avaliar e comparar a cinética de citocinas em pacientes com AT em resposta a uma sessão de exercício aeróbio moderado (60% do VO_2 pico). Em resposta a sessão de exercício, houve um *downregulation* nos momentos de recuperação para os receptores solúveis de TNF, TNF- α e IL10, o que sugere que o exercício aeróbio não exacerba o processo inflamatório na doença.

A contração muscular tem a capacidade de liberar IL-6 na corrente sanguínea em resposta a uma sessão de exercício aeróbio em sujeitos saudáveis (Streensberg et al., 2000), o que por sua vez é seguido por um aumento de citocinas anti-inflamatórias como IL-1ra, IL-10 e receptores solúveis de TNF, sendo esse considerado um efeito anti-inflamatório do exercício (Pedersen e Petersen, 2005).

No presente estudo, não foi encontrado um aumento logo após a sessão de exercício ou nos períodos de recuperações para a IL-6, IL-1ra para o grupo AT ou para o grupo GC. Isso pode ter ocorrido, pois o volume do exercício não foi suficiente para estimular a produção de IL-6, uma vez que a duração parece ser o fator mais importante em determinar o aumento de IL-6 ao fim do exercício (Pedersen, 2013). Da mesma forma, a intensidade usada no estudo (60% do VO_2 máx) pode não ter sido suficiente para induzir um aumento nos níveis de IL-6. Em sujeitos saudáveis, Peake et al. (2004) viram aumento de IL-6 apenas na intensidade de 85% do VO_2 máx mais não em 60% do VO_2 máx. Ainda em sujeitos saudáveis, que se exercitaram em intensidade semelhante (55 - 65% do VO_2 máx), Scott et al. (2011) não viram diferença comparada ao basal no fim do exercício ou nos períodos de recuperação. Esses mesmos autores, viram um aumento de IL-6 ao fim do exercício, e após 30 min de recuperação quando compararam uma sessão a 75% do VO_2 máx com as sessões de 55 - 65% do VO_2 máx. Ainda corroborando esses achados, Sim et al. (2013) viram um aumento significativo de IL-6 ao fim do exercício a 85% do VO_2 máx mais não a 65% do VO_2 máx.

Dessa forma, o potencial efeito anti-inflamatório da IL-6 pode ter sido comprometido pela baixa intensidade e baixo volume ao quais os sujeitos do estudo foram submetidos. Porém, mesmo sem esse potencial efeito anti-inflamatório, no grupo AT houve uma redução dos níveis de sTNFRI na Rec60, Rec120 e Rec180, uma redução nos níveis de sTNFRII no pico do exercício, Rec60, Rec120 e Rec180, e uma

redução para o TNF- α na Rec120 e Rec180 acompanhado de uma redução na Rec180 para IL10, enquanto no grupo GC houve apenas uma pequena queda na Rec180.

A redução nos níveis de receptores solúveis de TNF seguido da redução do TNF- α no grupo AT, sugere uma diminuição da necessidade dos receptores solúveis de TNF em bloquear o TNF- α circulante, como sugerido por outros autores (Conraads et al., 2002; Perandini et al., 2014). Da mesma forma, houve uma redução dos níveis de IL-10 na Rec180, que por sua vez acompanhou a redução do TNF- α , sugerindo uma diminuição da necessidade anti-inflamatória dessa citocina. Níveis elevados de TNF- α em pacientes com AT parecem ser responsáveis pela formação de granulomas e pela inflamação crônica desses pacientes (Tripathy et al., 2006). Dessa forma, uma redução nos níveis de TNF- α nos períodos de recuperação do exercício pode ser um potencial efeito imunomodulador do exercício na AT.

Não houve diferença significativa para IL-12 entre os grupos ou em resposta ao exercício aeróbio. Em pacientes com DAP, uma sessão de exercício aeróbio também não foi eficiente em diminuir os níveis dessa citocina nesses pacientes (Delaney e Spark, 2015). Porém, após 12 semanas de treinamento, em resposta a uma sessão aguda de exercício na mesma intensidade, houve uma diminuição nos níveis de IL-12 após a sessão de exercício. Os autores sugerem que o pré-condicionamento isquêmico aos quais os sujeitos foram submetidos durante o treinamento aeróbio, forneça um efeito protetor anti-inflamatório em resposta a uma sessão aguda após um período de treinamento (Delaney e Spark, 2015).

Não foram encontradas diferenças significativas para o VEGF entre os grupos ou em resposta a uma sessão de exercício aeróbio. Em sujeitos saudáveis, a resposta do VEGF em resposta a uma sessão de exercício aeróbio ainda é contraditória, uma vez que pode tanto aumentar (Kraus et al. 2004) , diminuir (Gu et al., 2004) como não

alterar (Gunga et al., 1999). Em pacientes com DAP, em resposta a uma sessão de exercício aeróbio, Wood et al. (2006) também não encontraram diferenças em resposta a uma sessão de exercício aeróbio nesses sujeitos. Como pacientes com AT, assim como pacientes com DAP, apresentam severa isquemia em resposta ao exercício, era de se esperar que o VEGF sofresse um aumento, uma vez que o mesmo é produzido em resposta a hipóxia. Porém, como não vimos diferença para o VEGF, isso sugere que a intensidade do exercício não foi suficiente para produzir hipóxia nesses sujeitos, uma vez que sintomas que nós esperávamos que os pacientes fossem sentir como claudicações também não surgiram durante a sessão de exercício.

Houve uma diferença entre os grupos para o PDGF AA na Rec60, Rec120 e Rec180, com valores séricos mais elevados no grupo GC que no grupo AT. Esse resultado sugere que pacientes com AT tenham alguma dificuldade em liberar fatores de crescimento, como o PDGF, em resposta ao exercício uma vez que o grupo GC apresentou valores significativamente maiores nas recuperações, porém, que não foram significativamente maiores que os níveis basais.

9. Discussão (Treinamento aeróbio)

9.1. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio na capacidade aeróbia, força e função muscular de pacientes com AT

Até o presente momento, esse é o primeiro estudo a avaliar o efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio em pacientes com AT.

Não foram encontradas diferenças significativas para os dados de capacidade cardiorrespiratória, a não ser para uma melhora significativa no tempo até o LAV ($P = 0,045$, $ES: 0,72$) após 12 semanas de treinamento. Isso pode ter ocorrido pelo baixo volume e/ou intensidade proposta nesse estudo. Partindo desse pressuposto, Sisson et al. (2009) aumentaram o volume de treinamento por três vezes semanais, e a porcentagem de indivíduos (ou seja, mulheres na pós-menopausa sedentárias) que estavam refratárias a aumentos de VO_2 máximo caíram de 43 % para 15% . Porém, o efeito do aumento da prescrição de exercício (por exemplo, 3-5 sessões por semana; mais intensos e/ou maior duração do exercício) em pacientes com AT merecem uma investigação mais aprofundada.

Na DAP, o surgimento da claudicação parece ser necessário para induzir adaptações metabólicas ao treinamento e melhorar o condicionamento físico desses pacientes como demonstrado por vários estudos (Gardner et al., 2004; Gardner et al., 2005; Ritti-Dias et al., 2010). Porém, Mika et al. (2013) demonstraram que o treinamento executado sem chegar ao limiar de dor de claudicação nesses pacientes, também é efetivo em melhorar o tempo de caminhada em 98% e o tempo de caminhada sem dor em 93%.

Diferentemente da DAP, onde os pacientes são orientados a caminhar com intensidade suficiente para o surgimento da claudicação, no presente estudo o treinamento foi executado entre os limiares metabólicos (LAV e PCR). No repouso, quatro pacientes apresentavam claudicação como manifestação clínica no início do estudo. Porém, das seis pacientes submetidas ao treinamento, apenas duas se queixaram de sensação de claudicação durante os treinos, sendo uma em membros inferiores e a outra em membros superiores. Isso pode ter ocorrido devido à intensidade não ter sido suficientemente alta para induzir a claudicação nessas pacientes.

Dessa forma, nossos resultados preliminares demonstram que a claudicação pode ser uma importante ocorrência durante os treinos em pacientes com AT em remissão, mais não uma limitação, como na DAP. Além disso, a intensidade entre os limiares metabólicos parece ser segura e efetiva em melhorar a capacidade aeróbia em pacientes com AT em remissão, além de não induzir a claudicação em algumas pacientes. Porém, estudos com um maior número de pacientes devem ser feitos para determinar se essa premissa é verdadeira.

Após três meses de treinamento aeróbio, houve uma tendência a melhorar força no exercício *leg press*, enquanto nos exercícios supino e *handgrip* não tiveram diferença. Na DAP, o treinamento aeróbio é efetivo em levar a ganhos de força, porém um período maior que 12 semanas parece ser necessário para essa adaptação ocorrer (King et al., 2013; Guidon e McGee, 2013). Portanto, pode ser que para que haja ganhos significativos na força muscular, um período maior de treinamento seja necessário.

Porém, os pacientes demonstraram tanto uma melhora significativa na força no exercício flexão de cotovelos, quanto uma melhora na funcionalidade (teste de sentar e levantar e caminhar) após três meses de treinamento aeróbio. Na DAP, o treinamento aeróbio parece ser mais eficiente que o de força nos ganhos de capacidade

funcional, como demonstrado por Regesteiner (1996). Apesar da falta de um grupo controle não treinado em nosso estudo, os ganhos percentuais tanto na força quanto na funcionalidade foram maiores que o coeficiente de variação. Deste modo, é possível sugerir que os ganhos observados foram, de fato, decorrentes do treinamento aeróbio.

9.2. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbio na qualidade de vida, *walking impairment questionnaire* e função endotelial em pacientes com AT.

Este é o primeiro estudo a avaliar a qualidade de vida, WIQ e função endotelial em pacientes com AT em resposta ao treinamento aeróbio. Após 12 semanas de treinamento aeróbio, não foram encontradas diferenças significativas na qualidade de vida nos questionários SF-36 e HAQ para os pacientes com AT.

O treinamento aeróbio tem sido uma importante ferramenta em melhorar a qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas. Em pacientes com DAP, uma melhora na distância máxima de caminhada e no tempo de caminhada tem sido associado a uma melhora significativa nos escores de qualidade de vida desses pacientes após 12 semanas de treinamento aeróbio, como observado por Gartenmann et al. (2002) e Tsai et al.(2002). Guidon e McGee (2013) por sua vez, viram que 12 semanas de treinamento aeróbio, levaram apenas a uma tendência a melhorar a qualidade de vida desses pacientes, sendo que após um ano de treinamento todos os escores de qualidade de vida. Nos pacientes com AT, não foram encontradas diferenças nos domínios do SF-36 e no HAQ após 12 semanas de treinamento aeróbio. Isso sugere que para observar diferenças estatisticamente significantes na qualidade de vida desses pacientes, um período maior de treinamento deve ser proposto ou que um maior número de pacientes deve ser avaliado.

Da mesma forma, esse é o primeiro estudo a avaliar o prejuízo de caminhada, através do questionário WIQ, em pacientes com AT. Foi encontrado uma melhora significativa no domínio subir escadas após o treinamento aeróbio enquanto não houve diferença para os demais domínios ($P > 0,05$). Em pacientes com DAP, Saxton et al. (2011) também viram um aumento para o domínio subir escadas após 6 semanas de treinamento aeróbio para membros superiores, sendo que após 24 semanas houve uma melhora significativa para todos os domínios do WIQ. Resultados semelhantes foram encontrados por Guidon e McGee (2013) que viram uma tendência a melhorar o domínio subir escadas após 12 semanas de treinamento aeróbio, com uma melhora em todos os domínios do WIQ após um ano de treinamento aeróbio. Dessa forma, esses resultados sugerem que um tempo de treinamento maior que 12 semanas seja necessário para ver uma diferença nos domínios distância de caminhada e velocidade de caminhada do WIQ. Baixos níveis do domínio subir escadas do WIQ, são associados com uma maior chance de mortalidade por doenças cardiovasculares e por todas as outras causas em pacientes com DAP (Jain et al., 2012). Níveis diminuídos dos domínios do questionário WIQ parecem ser efetivos em prever futuras mortes cardiovasculares e por todas as outras causas, sendo que isso não se aplica apenas a DAP (Nead et al., 2013). Uma vez que o treinamento aeróbio foi efetivo em melhorar o domínio subir escadas em pacientes com AT, isso sugere um potencial efeito do treinamento em melhorar a funcionalidade desses pacientes e um potencial em diminuir o risco de mortalidade por todas as causas.

Além das capacidades e da qualidade de vida supracitadas, esse é o primeiro estudo a avaliar a função endotelial de pacientes com AT em resposta ao treinamento aeróbio. Em uma das pacientes submetidas ao treinamento, devido ao grau de oclusão vascular, não foi possível aferir a pressão arterial, e assim, o uso da nitroglicerina

sublingual não foi possível, fazendo com que apenas cinco pacientes fossem avaliadas antes e após o treinamento em relação à função endotelial. No presente estudo não foi observado diferença significativa para a função endotelial dos pacientes comparando o basal e após três meses de treinamento, o que pode ter ocorrido devido ao baixo número de pacientes submetidos ao treinamento.

Na AT, a função endotelial prejudicada desses pacientes pode estar associada à estenose arterial e/ou a inflamação crônica presente na doença (Zavaleta et al, 2009; Alibaz-Oner et al, 2014). No presente estudo não encontramos evidências de uma função endotelial prejudicada em pacientes com AT, o que pode ter ocorrido devido ao baixo número de pacientes que participaram da pesquisa. Em pacientes com DAP, a incapacidade de caminhar por longos períodos sem sentir dor e a severidade da doença, parecem estar associadas diretamente com a função endotelial prejudicada desses pacientes (Grenon et al, 2014; Silva et al, 2015). O treinamento aeróbico de 12 semanas em pacientes com DAP até o limiar moderado de dor de claudicação parece ser efetivo em melhorar a função endotelial desses pacientes (Januszek et al, 2014), sendo que o mesmo ocorre quando o treinamento é feito sem a presença de dor de claudicação (Mika et al, 2013). Dessa forma, estudos que envolvam um maior número de pacientes com AT são necessários para avaliar o real efeito do treinamento aeróbico nesses pacientes.

9.3. Efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbico na cinética de citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão aguda de exercício aeróbico em pacientes com AT

Esse é o primeiro estudo a avaliar o efeito crônico de 12 semanas de treinamento aeróbico na cinética de citocinas e receptores solúveis de TNF a uma sessão aguda de exercício aeróbico em pacientes com AT. Os resultados encontrados demonstram que o

treinamento aeróbio foi efetivo em diminuir os níveis basais de TNF- α , além de aumentar os níveis basais de VEGF e PDGF AA. Além disso, na cinética de citocinas após o treinamento aeróbio, houve uma menor resposta inflamatória ao exercício, demonstrado por menores valores e uma menor ASC de TNF- α , maiores valores e maior ASC do sTNFR1 e uma menor queda do sTNFR2. Também foi observada uma maior resposta angiogênica após o treinamento, demonstrada por maiores níveis de PDGF AA em resposta ao exercício e uma maior ASC para o mesmo.

O treinamento aeróbio tem sido um potente auxiliar em melhorar o quadro inflamatório em diversas doenças crônicas e degenerativas (Adamopoulos et al., 2002; Goldhammer et al., 2005; Ribeiro et al., 2012; Perandini et al., 2014). Nas doenças cardiovasculares, Adamopoulos et al. (2002) submeteram indivíduos com insuficiência cardíaca a 12 semanas de treinamento aeróbio a 80% da FC_{máx} e observaram uma redução nos valores basais de IL-6, TNF- α e dos receptores solúveis de TNF 1 e 2. Na doença arterial coronariana, houve uma redução das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e INF- γ e da PCR após 12 semanas de treinamento aeróbio (70 - 80% da FC_{máx}) (Goldhammer et al., 2005).

Além disso, apesar do receio que o treinamento aeróbio poderia exacerbar a inflamação em doenças autoimunes inflamatórias, esse conceito vem se alterando com o passar dos anos. No lúpus eritematoso sistêmico, nosso grupo recentemente demonstrou que o exercício aeróbio crônico, levou a uma redução de citocinas pró e anti-inflamatórias, deixando-as com valores próximos dos sujeitos saudáveis, indicando um efeito imunomodulador do treinamento nesses pacientes (Perandini et al., 2015), sendo que resultados semelhantes já foram observados na dermatomiosite (Munters et al., 2016), esclerose sistêmica (Mulero et al., 2015) e artrite reumatoide (Law et al., 2015).

Nossos resultados acompanham os da literatura, demonstrando que o treinamento aeróbio não exacerba a inflamação na AT. Após o treinamento, houve uma redução dos níveis basais de TNF- α e uma menor ASC do mesmo em resposta a uma sessão de exercício, além de uma maior ASC para o sTNFRI, demonstrando uma menor resposta inflamatória para o mesmo estímulo após o treinamento. Resultados semelhantes a esse foram encontrados pelo nosso grupo recentemente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, que demonstraram uma redução substancial da área sob a curva para TNF- α em resposta a uma sessão de exercício após o treinamento, e menores valores basais dessa citocina após o treinamento (Perandini et al., 2014).

Os mecanismos pelo qual o treinamento aeróbio poderia levar a uma melhora no perfil inflamatório se baseia em uma redução da gordura visceral, redução da expressão de receptores do tipo *toll*, redução de monócitos pró-inflamatórios no sangue, além da liberação da IL-6 em resposta a contração muscular, com subsequente aumento de citocinas anti-inflamatórias (Pedersen e Petersen, 2005; Glesson et al., 2011; Pedersen, 2013). A redução do TNF- α , sem alteração dos níveis de citocinas anti-inflamatórias, sugere um potencial efeito imunomodulatório homeostático do treinamento aeróbio em pacientes com AT.

Outro importante achado do nosso estudo foi um aumento nos níveis basais de VEGF e PDGF AA. Enquanto houve um aumento nos níveis basais de VEGF após o treinamento aeróbio, não foram encontradas diferenças em resposta ao exercício para o VEGF. A quantidade de VEGF secretada do músculo para o interstício em resposta a contração muscular parece estar relacionada à quantidade de VEGF no músculo (Hansen et al., 2010; Hoier et al., 2012). Em pacientes com hipertensão essencial, baixos conteúdos de VEGF foram associados a uma menor secreção de VEGF em resposta ao exercício agudo (Hansen et al., 2010). Porém, após o treinamento aeróbio,

quando os conteúdos basais de VEGF aumentaram em resposta ao treinamento, houve uma secreção significativa de VEGF em resposta a uma sessão de exercício (Hansen et al., 2010). No presente estudo, vimos um aumento significativo nas concentrações basais de VEGF, porém, mesmo apresentando maiores valores, não houve diferença para a cinética e ASC do VEGF após o treinamento, o que pode ter ocorrido devido ao baixo número de pacientes no estudo.

Pouco é conhecido sobre a resposta do PDGF AA em resposta a uma sessão de exercício e/ou treinamento aeróbico em humanos. Um estudo experimental demonstrou que 6 semanas de treinamento aeróbico, levaram a um aumento de PDGF AA no músculo de ratos (Czarkowska-Paczek et al., 2010). No presente estudo, também houve um aumento significativo nos valores basais, na cinética e na ASC do PDGF AA, com maiores valores aparecendo após o treinamento. Isso sugere que assim como o VEGF, um aumento das concentrações de PDGF AA parece ser necessário para induzir uma resposta angiogênica em pacientes com AT. Porém, mesmo que os valores e a ASC foram maiores comparando ao pré treinamento, não houve diferença significativa para nenhum ponto no tempo quando comparado aos valores basais na sessão aguda, o que também pode ter ocorrido devido ao baixo número de pacientes no estudo.

Diferentemente do modelo proposto por Pedersen e Petersen (2005), que propõe que em sujeitos saudáveis o exercício libera IL-6 em resposta a contração muscular, que por sua vez induz um aumento em citocinas anti-inflamatórias, os dados do nosso estudo viram pequenas alterações nessas citocinas. Não foram encontradas diferenças significativas para IL-1ra e IL12p70. Houve um aumento da IL-10 na Rec180, além de uma pequena queda na IL-6 logo ao término da sessão de exercício após o treinamento, com os valores voltando ao normal logo na Rec60. As pequenas diferenças encontradas para essas citocinas pode ter ocorrido, pois o volume ou intensidade do exercício não

foram suficientes para gerar um estímulo para essas citocinas, como demonstrado por outros autores (Peake et al., 2004; Scott et al., 2011; Sim et al., 2013).

Mesmo apresentando resultados promissores e principalmente por ser o primeiro estudo a avaliar os efeitos agudos e crônicos do exercício em aeróbio na AT, nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, devido à raridade da doença, um número relativamente baixo de pacientes foi selecionado, o que por sua vez impossibilitou a criação de um grupo de pacientes não treinadas. Da mesma forma, o período da intervenção no presente estudo, foi relativamente curto, o que pode ter feito com que não víssemos maiores melhoras nos pacientes. Mesmo que os resultados no estudo sejam promissores, uma vez que apenas pacientes em remissão de doença participaram do estudo, não podemos extrapolar os dados para pacientes com AT em atividade. Por fim, a conclusão de que o treinamento aeróbio é seguro em pacientes com AT baseado na ausência de alterações marcantes nas respostas inflamatórias ou eventos adversos intensos devem limitar-se as características do programa de exercício usadas nesse estudo. Novos estudos utilizando treinamentos mais intensos e treinamento de força são necessários para garantir a segurança global do exercício nessa população.

10. Conclusões

Até o nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a avaliar os efeitos agudos e crônicos do exercício físico em pacientes com AT em remissão. Pacientes com AT apresentam uma capacidade aeróbia, força e função muscular prejudicada quando comparada a sujeitos saudáveis. Além disso, apresentam uma pior qualidade de vida, corroborando com achados da literatura. Não foram encontradas diferenças

significativas entre a função endotelial entre os pacientes com AT e sujeitos saudáveis, o que pode ter ocorrido pelo baixo número de sujeitos no estudo.

Diferentemente da visão de que o exercício poderia piorar o quadro inflamatório, uma sessão de exercício físico aeróbio aparenta ser segura em pacientes com AT em remissão de doença, uma vez que não exacerbou os níveis de citocinas inflamatórias nesses pacientes, sendo que em algumas citocinas até mesmo induziu um *downregulation* em seus níveis séricos nos períodos de recuperação.

A AT é uma vasculite sistêmica rara, que apresenta uma fisiopatologia pouco conhecida e períodos de remissão e atividade. Por ser uma doença rara, poucos estudos são encontrados na literatura sobre a AT, sendo que a maioria desses estudos é voltada a testar alguma nova medicação na doença (Clifford and Hoffman, 2014; de Souza et al., 2016; Martín et al., 2016). O presente estudo demonstra que o treinamento aeróbio pode ser uma terapia alternativa para esses pacientes, pois, parece ter um potencial efeito em melhorar a força e capacidade funcional em pacientes com AT. Não foram verificadas melhoras na capacidade aeróbia (a não ser um aumento para o tempo até o LAV), qualidade de vida e função endotelial dos pacientes após o treinamento aeróbio, o que também pode ter ocorrido devido ao baixo número ou pouco tempo de intervenção.

Além dos efeitos na capacidade física, o treinamento aeróbio levou a uma diminuição dos níveis basais de TNF- α , uma citocina envolvida na inflamação crônica e no surgimento de granulomas na doença (Tripathy et al., 2006). Além disso, em resposta a uma sessão de exercício aeróbio após o treinamento, os níveis de TNF- α foram significativamente menores (tanto no basal como em resposta a o exercício), enquanto houve maiores níveis do seu receptor sTNFRI, o que sugere uma menor resposta inflamatória para o mesmo estímulo após o treinamento.

O treinamento também foi efetivo em aumentar os níveis basais de VEGF e PDGF AA, dois potentes fatores de crescimento envolvidos na angiogênese. Além disso, após o treinamento, em resposta a uma sessão de exercício aeróbio, o PDGF AA demonstrou maiores valores comparado a cinética pré treinamento, sugerindo um possível efeito pró-angiogênico após o treinamento.

Posto isso, como não houve diferença para as demais citocinas, a prática de treinamento aeróbio por 12 semanas não exacerba a inflamação no basal ou em resposta a uma sessão de exercício moderado em pacientes com AT em remissão. Além disso, o treinamento aeróbio pode levar a uma redução dos níveis basais de TNF- α e em resposta ao exercício, além de induzir um aumento nas concentrações séricas de VEGF e PDGF AA, o que sugere um possível papel imunomodulador e angiogênico do treinamento aeróbio na AT.

11. Sugestões para futuros estudos

Estudos com um maior número de pacientes, com um grupo de pacientes não treinados, e com maior tempo de intervenção, poderiam ajudar a comprovar os achados do presente estudo. A aplicação do treinamento e avaliação da segurança do mesmo para pacientes com a doença em atividade também se faz necessária, da mesma forma que treinamentos mais intensos e treinamento de força devem ser feitos para avaliar a segurança global do exercício físico nesses pacientes.

12. Referências bibliográficas

ABULARRAGE, C.J. et al. Quality of life of patients with Takayasu's arteritis. **J Vasc Surg**, v. 47, n. 1, p. 131-136, Jan 2008. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18178464>>.

ADAMOPOULOS, S. et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 4, p. 653-663, Feb 2002. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849865>>.

AKAR, S. et al. Quality of life in patients with Takayasu's arteritis is impaired and comparable with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. **Clin Rheumatol**, v. 27, n. 7, p. 859-865, Jul 2008. <Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18097710>>.

AKIRA, S. et al. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). **FASEB J**, 1990 Aug; v. 4, n. 11, p. 2860-2867, Aug 1990. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199284>>.

ALEMO MUNTERS, L. et al. Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. **Arthritis Res Ther**, v. 15, n. 4, p. 83, Aug 2013. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941324>>.

ALEMO MUNTERS, L. et al. New insights into the benefits of exercise for muscle health in patients with idiopathic inflammatory myositis. **Curr Rheumatol Rep**, v. 16, n.7, p. 429, Jul 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879535>>.

ALIBAZ-ONER, F. et al. Impaired endothelial function in patients with Takayasu's arteritis. **Acta Cardiol**, v. 69, n. 1, p. 45-49, Feb 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24640521>>.

ALIBAZ-ONER, F. et al. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. **Clin Rheumatol**, v. 32, n. 5, p. 541-546, May 2013. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271611>>.

ALIBAZ-ONER, F. et al. Impaired endothelial function in patients with Takayasu's arteritis. **Acta Cardiol**, v. 69, n. 1, p. 45-49, Feb. 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24640521>>.

ALIBAZ-ONER, F. et al. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. **Clin Exp Rheumatol**, v. 33, n. 2, p. 32-35, May-Apr 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436391>>.

ALLISON, M.A. et al. Sedentary behavior and adiposity-associated inflammation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Am J Prev Med**, v. 42, n. 1, p. 8-13, Jan 2012. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176840>>.

ALVAREZ, R.H. et al. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. **Mayo Clin Proc**, v. 81, n. 9, p. 1241-1257, Sep 2006. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16970222>>.

ANDERSON, J.D. et al. Multifactorial determinants of functional capacity in peripheral arterial disease: uncoupling of calf muscle perfusion and metabolism. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 7, p. 628-635, Aug 2009. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660694>>.

ANDREOZZI, G.M. et al. Circulating levels of cytokines (IL-6 and IL-1beta) in patients with intermittent claudication, at rest, after maximal exercise treadmill test and during restore phase. Could they be progression markers of the disease? **Int Angiol**. v. 26, n. 3, p. 245-252, Sep 2007. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17622206>>.

AREND, W.P. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. **Arthritis Rheum**, p. 33 v. 8, p. 1129-1134, Aug 1990. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1975175>>.

ARNAUD L, et al. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. **Autoimmun Rev**, v. 11, n. 1, p. 61-67, Nov 2011. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855656>>.

ATKINS, L.M.; GARDNER, A.W. The relationship between lower extremity functional strength and severity of peripheral arterial disease. **Angiology**. v. 55, n. 4, p. 347-355, Jul-Aug 2004. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15258680>>.

BALBIR-GURMAN, A. BRAUN-MOSCOVICI, Y. Takayasu arteritis: diverse aspects of a rare disease. **Isr Med Assoc J**, v. 14, n. 12, 757-759. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397614>>.

BALSAMO S. et al. Low dynamic muscle strength and its associations with fatigue, functional performance, and quality of life in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus and low disease activity: a case-control study. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 14, p. 263, Sep 2013. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011222>>.

BARBATO J.E.; TZENG E. Nitric oxide and arterial disease. **J Vasc Surg**. v. 40, p. 187-193, 2004. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218485>>.

BASLUND B. et al. Effect of 8 weeks of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. **J Appl Physiol**, v. 75, n. 4, p. 1691-1695, Oct 1993. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8282621>>.

BENATTI, F.B.; PEDERSEN B.K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. **Nat Rev Rheumatol**, v. 11, n. 2, p. 86-97, Feb 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422002>>.

BIRLIK, M. et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. **Clin Exp Rheumatol**. Dec 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633698>>.

BRENNER, D. et al. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. **Nat Rev Immunol**. v.15, n. 6, p. 362-374, Jun 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26008591>>.

BROWN, L.E. WEIR, J.P. ASEP procedures recommendation I: accurate assessment of muscular strength and power. **J Exerc Physiol Online**, v. 4, p. 21, 2001.

BRUDER-NASCIMENTO, T. et al. Effects of exercise training on stress-induced vascular reactivity alterations: role of nitric oxide and prostanoids. **Braz J Phys Ther**, v. 19, n. 3, p. 177-185, May-Jun 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26083604>>

BRUNNER, J. et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. **Rheumatology (Oxford)**, v. 49, n. 10, p. 1806-1814, Oct 2010. Review. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562196>>.

BYLUND-FELLENIS, A.C. et al. Energy metabolism in relation to oxygen partial pressure in human skeletal muscle during exercise. **Biochem J**, v. 200, n. 2, p. 247-255, Nov 1981. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7340832>>.

CARVALHO, M.R. et al. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 53, n. 6, p. 838-844, Dec 2005. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1634210>>.

CHAUHAN S.K. et al. Reactivity of gamma/delta T cells to human 60-kd heat-shock protein and their cytotoxicity to aortic endothelial cells in Takayasu arteritis. **Arthritis Rheum**, v. 56, n. 8, p. 2798-2802, Aug 2007. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665428>>.

CHAUHAN, S.K. et al. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 7, p. 2326-2333, Jul 2006. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16802373>>.

CLENNIN M.N. et al. Association between cardiorespiratory fitness and health-related quality of life among patients at risk for cardiovascular disease in uruguay. **PLoS One**, v. 10, n. 4, p. 123989, Apr 2015. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25901358>>.

CLIFFORD, A., HOFFMAN, G.S. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. **Curr Opin Rheumatol**, v. 26, n. 1, p. 7-15, Jan, 2014. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225487>>.

CRILLY, M.A.; WALLACE, A. Physical inactivity and arterial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol**, v. 42, n. 1, p. 27-33, 2013. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22839595>>.

CROWTHER R.G. et al. Relationship between temporal-spatial gait parameters, gait kinematics, walking performance, exercise capacity, and physical activity level in peripheral arterial disease. **J Vasc Surg**, v. 45, n.6, p.1172-1178, Jun 2007. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17543681>>.

CZARKOWSKA-PACZEK, B. Skeletal and heart muscle expression of PDGF-AA and VEGF-A after an acute bout of exercise and endurance training in rats. **Med Sci Monit**, v. 16, n.5, p. 147-53, May 2010. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424544>>.

DA SILVA T.F. et al. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. **J Rheumatol**, v. 40, n. 11, p. 1897-1904, Nov 2013. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037555>>.

DE CARVALHO J.F. et al. High frequency of lipoprotein risk levels for cardiovascular disease in Takayasu arteritis. **Clin Rheumatol**, v. 28, n. 7, p. 801-805, Jul 2009. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283329>>.

DE CARVALHO, J.F. et al. High frequency of lipoprotein risk levels for cardiovascular disease in Takayasu arteritis. **Clin. Rheumatol**, v. 28, n.7, p. 801-805, Jul 2009. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283329>>.

DE CARVALHO, M.H. et al. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 50, n. 2, p. 304-312, Apr 2006. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767296>>.

DE MEIRELLES, L.R. et al. Chronic exercise leads to antiaggregant, antioxidant and anti-inflammatory effects in heart failure patients. **Eur J Prev Cardiol**, v. 21, n. 10, p. 1225-1232, Oct 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695648>>.

DELANEY, C.L.; SPARK, J.I. A randomised controlled trial of two supervised exercise regimens and their impact on inflammatory burden in patients with intermittent claudication. **Vascular**. Nov 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26567275>>.

DE SOUZA, A.W. et al. Leflunomide in Takayasu arteritis - A long term observational study. **Rev Bras Reumatol**. Feb 2016. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26924006>>.

DE SOUZA, C.A. et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. **Circulation**, v. 102, n. 12, p. 1351-1357, Sep 2000. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10993851>>.

DINARELLO, C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. **Blood**, v. 87, n. 6, p. 2095-2147, Mar 1996. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630372>>.

DOS REIS-NETO, E.T. et al. Supervised physical exercise improves endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)**, v. 52, n. 12, p. 2187-2195. Dec 2013. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970541>>.

DREYER, L. et al. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. **Clin Exp Rheumatol**, v. 29, n. 1, p. 40-42, Jan-Feb 2011. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385546>>.

DZIUBEK W. et al. Peripheral arterial disease decreases muscle torque and functional walking capacity in elderly. **Maturitas**, v. 81, n.4, p.480-486, Aug 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26119244>>.

EKDAHL C. et al. Dynamic versus static training in patients with rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol**, v. 19, n.1, p. 17-26, 1990. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2309102>>.

ELOKDA A.S.; NIELSEN, D.H. Effects of exercise training on the glutathione antioxidant system. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 5, p. 630-637, Oct 2007. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925621>>.

ESPINOLA-ZAVALA, N. et al. Altered flow-mediated vasodilatation, low paraoxonase-1 activity, and abnormal high-density lipoprotein subclass distribution in Takayasu's arteritis. **Circ J**, v. 73, n. 4, p. 760-766, Apr 2009. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261989>>.

FAILDE, I.; RAMOS, I. Validity and reliability of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with coronary artery disease. **J Clin Epidemiol**, v. 53, n. 4, p. 359-365, Apr 2000. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785566>>.

FARAH, B.Q. et al. Sedentary behavior is associated with impaired biomarkers in claudicants. **J Vasc Surg**, v. 63, n. 3, p.657-663, Mar 2016. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518099>>.

FASELIS, C. et al. Exercise capacity and all-cause mortality in male veterans with hypertension aged ≥ 70 years. **Hypertension**, v. 64, n. 1, p. 30-35, Jul 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821944>>.

FILER, A. et al. Takayasu arteritis and atherosclerosis: illustrating the consequences of endothelial damage. **J. Rheumatol**, v. 28; n. 12, p. 2752-2753, Dec 2001. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11764230>>.

FORSYTHE, J.A. et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. **Mol Cell Biol**, v. 16, n. 9, p. 4604-4613, Set 1996. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8756616>>.

FRANK, P. et al. Strength training improves muscle aerobic capacity and glucose tolerance in elderly. **Scand J Med Sci Sports**, Aug 14 2015. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271931>>.

GALANT, L.H. et al. The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation. **Arq Gastroenterol**, v. 48, n. 1, p. 86-88, Jan-Mar 2011. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925621>>.

GARDNER A.W. et al. The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. **J Vasc Surg**, v. 42, n.4, p. 702-709, Oct 2005. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16242558>>.

GARDNER A.W.; POEHLMAN, E.T. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. **JAMA**, v. 27, n. 12, p. 975-980, Sep 1995. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7674529>>.

GARDNER, A.W. et al. Effects of long-term exercise rehabilitation on claudication distances in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. **J Cardiopulm Rehabil**, v. 22, n.3, p. 192-198, May-Jun 2002. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042688>>.

GARDNER, A.W. et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. **J Am Geriatr Soc**, v. 49, n.6, p.755-762, Jun 2001. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454114>>.

GARTENMANN, C.H. et al. Effects of exercise training program on functional capacity and quality of life in patients with peripheral arterial occlusive disease. Evaluation of a pilot project. **Vasa**. 2002 Feb; v.31, n. 1 n.29-34, Feb 2002. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11951695>>.

GIELEN S. et al. Exercise-induced modulation of endothelial nitric oxide production. **Curr Pharm Biotechnol**, v. 12, n. 9, p. 1375-1384, Sep 2011. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235458>>.

GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol.** v. 11, n. 9, p. 607-615, Aug 2011. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21818123>>.

GOLDHAMMER, E. et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. **Int J Cardiol.** v. 100, n. 1, p. 93-99, Apr 2005. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820291>>.

GRENON S.M. et al. Walking disability in patients with peripheral artery disease is associated with arterial endothelial function. **J Vasc Surg.** v. 59, n. 4, p. 1025-1034, Apr 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423479>>.

GRENON, S.M. et al. Walking disability in patients with peripheral artery disease is associated with arterial endothelial function. **J Vasc Surg.** v. 59, n. 4, p.1025-1034, Apr 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423479>>.

GU, J.W. et al. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. **BMC Physiol.** v.4 n.2, Jan 2004. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728720>>

GUIDON, M.; MCGEE, H. One-year effect of a supervised exercise programme on functional capacity and quality of life in peripheral arterial disease. **Disabil Rehabil.** v. 35, n. 5, p. 397-404, Mar 2013. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22804715>>.

GUNGA, H.C. et al. Vascular endothelial growth factor in exercising humans under different environmental conditions. **Eur J. Appl Physiol Occup Physiol.** 1999 May;v. 79, n. 6,p. 484-490, May 1999. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344456>>.

HALL, S. et al. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 64, n. 2, p. 89-99, Mar 1985. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2858047>>.

HALLEGUA, D.S.; WEISMAN, M.H. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases. **Ann Rheum Dis**, v.61, n. 11, p. 960-967, Nov 2002. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12379516>>.

HANSEN, A. H. et al. Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension. **J Hypertens.** v. 28, n.6, p. 1176-1185, Jun 2010. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179634>>.

HATA, A. et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. **Int J Cardiol.** v. 54, p. 155-163, Aug 1996. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9119518>>.

HIATT, W.R. et al. Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral arterial disease. **J Appl Physiol.** v. 73, n. 1 p. 346-353, Jul 1992. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1506390>>.

HIATT, W.R. et al. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. **Circulation**, v. 90, n. 4, 1866-1874, Oct 1994. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7923674>>.

HJELSTUEN, A. et al. Markers of inflammation are inversely related to physical activity and fitness in sedentary men with treated hypertension. **Am J Hypertens**, v. 19, n. 7, p. 669-675, Jul 2006. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814119>>.

HOCH, R.V.; SORIANO, P. Roles of PDGF in animal development. **Development**, v. 130, n. 20, p. 4769-4784, Oct 2003. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12952899>>.

HOIER, B. et al. Pro- and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training. **J Physiol**, v. 590, n. 3, n. 595-606, Feb 2012. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155930>>.

IVERSEN, M.D., BRANDENSTEIN, J.S. Do dynamic strengthening and aerobic capacity exercises reduce pain and improve functional outcomes and strength in people with established rheumatoid arthritis? **Phys Ther**, v. 92; n. 10, p. 1251-1257, Oct 2012. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936206>>.

JAIN, A. et al. The Walking Impairment Questionnaire stair-climbing score predicts mortality in men and women with peripheral arterial disease. **J Vasc Surg**, v.55, n.6, p. 1662-1673, Jun 2012. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608041>>.

JANUSZEK, R. et al. Effect of treadmill training on endothelial function and walking abilities in patients with peripheral arterial disease. **J Cardiol**, 2014 Aug; v. 64, n.2, p.145-151, Aug 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438856>>.

JANUSZEK, R. et al. Effect of treadmill training on endothelial function and walking abilities in patients with peripheral arterial disease. **J Cardiol**, v.64, n.2, p. 45-51, Aug 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438856>>.

JOHNSTON, S.L. et al. Takayasu arteritis: a review. **J Clin Pathol**, v. 55, n. 7, p. 481-486 Jul 2002. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12101189>>.

KADOGLU, N.P. et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 6, 837-843, Dec 2007. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043308>>.

KATZ, P. et al. Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res**, v. 68, n. 1, p. 81-90, Jan 2016. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258819>>.

KERR, G.S. Takayasu's arteritis. **Rheum. Dis. Clin. North Am**, v. 21, n.4, p.1041-1058, Nov 1994. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8592736>>.

KING, S. et al. The effect of a 3-month supervised exercise programme on gait parameters of patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication. **Clin Biomech**, v. 27, n. 8, p. 845-851, Oct 2012. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22663776>>.

KODAMA, S. et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. **JAMA**, v. 301, n. 19, p. 2024-2035, May 2009. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454641>>.

KOIDE, K. Takayasu arteritis in Japan. **Heart Vessels Suppl**, n. 7, p. 48-54, 1992. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360971>>.

KOZUKA, T. et al . Aneurysm associated with aortitis syndrome. **Acta Radiol**, n. 7, p. 314-320, 1968. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5709598>>.

KRAUS, R.M. et al. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. **J. Appl Physiol**, v. 96, n.4, p. 1445-1450, Apr, 2004. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14660505>>.

LAW, R.J. et al. The Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Markers of Large Joint Health in Stable Rheumatoid Arthritis Patients: A Pilot Study. **Musculoskeletal Care**. 2015 Dec; v. 13, n. 4, p. 222-235, Dec 2015. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25962747>>.

LEE, G.Y. et al. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: analysis of 204 Korean patients at a single center. **Int J Cardiol**, v. 159, n. 1, p. 14-20, Aug 2012. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354639>>.

LEMMEY, A.B. et al. Are the benefits of a high-intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3-year followup study. **Arthritis Care Res**. v. 64, n. 1, p. 71-75, Jan 2012. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21671413>>.

LENG, G.C. et al. Exercise for intermittent claudication. **Cochrane Database Syst Rev**, v.2, p. 990, 2000. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796572>>.

LIBBY, P. et al. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**. v.105, p. 1135-1143, 2002. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877368>>.

LUPI-HERRERA, E. et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. **Am. Heart J**, v. 93, n.1, p. 94-103, Jan 1977. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655>>.

LUSCHER T.F. et al. Potential role of endothelin in hypertension. Controversy on endothelin in hypertension. **Hypertension**, v. 21, p. 752-757, 1993. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8500855>>.

MACHADO B.H.; BONAGAMBA L.G. Microinjection of S-nitrosocysteine into the nucleus tractus solitarius of conscious rats decreases arterial pressure but L-glutamate does not. **Eur J Pharmacol**. v. 221, p. 179-182, 1992. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360902>>.

MAEDA, S. et al. Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. **Hypertens Res**, v. 27, n. 12, p. 947-953, Dec 2004. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894835>>.

MAKSIMOWICZ-MCKINNON, K. et al. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. **Arthritis Rheum**, v. 56, n. 3, p. 1000-1009, Mar 2007. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17328078>>.

MANFREDINI, F. et al Training rather than walking: the test in-train out program for home-based rehabilitation in peripheral arteriopathy. **Circ J**, v. 72, n. 6, p.946-952, Jun 2008. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503221>>.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B.K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators Inflamm.** V. 2008, p. 109502, 2008. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148295>>.

MATSUNAGA, N. et al. Takayasu arteritis: protean radiologic manifestations and diagnosis. **RadioGraphics**, n. 17, p. 579-594, 1997. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153698>>.

MAUER K. et al. Reduced high-density lipoprotein level is linked to worse ankle brachial index and peak oxygen uptake in postmenopausal women with peripheral arterial disease. **Angiology**. 2010 Oct; v. 61, n. 7, p. 698-704, Oct 2010. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529977>>.

MAUER, K. et al. Reduced high-density lipoprotein level is linked to worse ankle brachial index and peak oxygen uptake in postmenopausal women with peripheral arterial disease. **Angiology**, v. 61, n. 7, p. 698-704, Oct 2010. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529977>>.

MCDERMOTT, M.M. et al. Inflammatory and thrombotic blood markers and walking-related disability in men and women with and without peripheral arterial disease. **J Am Geriatr Soc**, v. 52, n. 11, p. 1888-1894, Nov 2004. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15507067>>.

MEKINIAN, A. et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. **Circulation**, v. 132, n. 18, p. 1693-1700, Nov 2015. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354797>>.

METSIOS, G.S. et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 16, n. 2, p. 188-194, Apr 2009. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19238083>>.

METSIOS, G.S. et al. Individualized exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 4, p. 748-751, Apr 2014. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904472>>.

METTER, E.J. et al. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 57, n. 10, p. 359-365 Oct 2002. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12242311>>.

MIKA, P. et al. Comparison of two treadmill training programs on walking ability and endothelial function in intermittent claudication. **Int J Cardiol**, v. 168, n. 2, p. 838-842, Sep 2013. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117015>>.

MINOR, M.A. et al. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Arthritis Rheum**, v. 32, n. 11, p. 1396-1405, Nov 1989. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2818656>>.

MOHAMMAD, A.J.; MANDL T. Takayasu arteritis in southern Sweden. **J Rheumatol**, v.42, n.5, p.853-858, May 2015. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25774057>>.

MULERO P. et al. Improvement of fatigue in multiple sclerosis by physical exercise is associated to modulation of systemic interferon response. **J Neuroimmunol**. v. 280, p.8-11, Mar 2015. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773148>>.

MUNTERS, L.A. et al. Endurance Exercise Improves Molecular Pathways of Aerobic Metabolism in Patients with Myositis. **Arthritis Rheumatol.** Feb 2016. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867141>>

MURABITO, J. M. et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. **Am Heart J**, v. 143, n. 6, p. 961-965 Jun 2002. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075249>>.

MYERS, S.A. et al. Claudication distances and the Walking Impairment Questionnaire best describe the ambulatory limitations in patients with symptomatic peripheral arterial disease. **J Vasc Surg.** v. 47, n.3, p. 550-555, Mar 2008. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207355>>.

NEAD, K.T. et al. Walking impairment questionnaire improves mortality risk prediction models in a high-risk cohort independent of peripheral arterial disease status. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v.6, n.3, p. 255-261, May 2013. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633217>>.

NASU, T. Pathology of pulseless disease: a systematic study and critical review of twenty-one autopsy cases reported in Japan. **Angiology**, n. 14, p. 225-235, 1963. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13937653>>.

NEWCOMER, K.L. et al. Validity and reliability of the timed-stands test for patients with rheumatoid arthritis and other chronic diseases. **J Rheumatol.** v. 20, n. 1, p. 21-7, Jan 1993. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441160>>.

NIEBAUER, J. et al. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. **Eur J Heart Fail**, v. 7, n. 2, p. 189-193, Mar 2005. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701465>>.

NORIS, M. et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? **Circulation**, v. 100, n. 1, p. 55-60, Jul 1999. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10393681>>.

NOWAK, W.N. et al. Exercise training in intermittent claudication: effects on antioxidant genes, inflammatory mediators and proangiogenic progenitor cells. **Thromb Haemost.** v. 108, n. 5, p. 824-831, Nov 2012. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955572>>.

OHIGASHI, H. et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade—comprehensive analysis of 106 patients. **Circ J**, v. 76, n. 4, p. 1004-1011, 2012. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301847>>.

PALMER-KAZEN, U. ET AL. Exercise in patients with intermittent claudication elicits signs of inflammation and angiogenesis. **Eur J Vasc Endovasc Surg.** v. 38, n. 6, p. 689-696, Dec 2009. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19775917>>.

PANAGIOTAKOS, D.B. et al. Physical activity and markers of inflammation and thrombosis related to coronary heart disease. **Prev Cardiol.** v. 7, v. 4, p. 190-194, 2004. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539966>>.

PANDE, R.L. et al. Association of monocyte tumor necrosis factor α expression and serum inflammatory biomarkers with walking impairment in peripheral artery disease. **J Vasc Surg**, v. 61, n.1. p.155-161, Jan 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25095746>>.

PAPANICOLAOU, D.A. et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. **Ann Intern Med**, v. 128, n. 2, p. 127-137, Jan 1998. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9441573>>.

PARK, M.C. et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 45, n. 5, p. 545-548, May 2006. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352633>>.

PARMENTER, B. et al. Preliminary evidence that low ankle-brachial index is associated with reduced bilateral hip extensor strength and functional mobility in peripheral arterial disease. **J. Vasc. Surg.**, v. 57, n. 4, p. 963-973, Apr 2013. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23246081>>.

PARTRIDGE, R.E.; DUTHIE, J.J. Controlled Trial of the Effect of Complete Immobilization of the Joints in Rheumatoid Arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 22, n. 2, p.91-99, Mar 1963. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18623871>>.

PEAKE, J. et al. Changes in neutrophil surface receptor expression, degranulation, and respiratory burst activity after moderate- and high-intensity exercise. **J Appl Physiol**, v.97, n.2,p.612-618, Aug 2004. Available at <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15075305>>.

PEDERSEN, B.K. Muscle as a secretory organ. **Compr Physiol**. 2013 Jul; v. 3, n. 3, p. 1337-1362. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897689>>.

PEDERSEN, B.K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. **Physiol Rev**. 2000 Jul; v. 80, n. 3, p. 1055-1081, Jul 2000. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893431>>.

PERANDINI, L.A. et al. Exercise training can attenuate the inflammatory milieu in women with systemic lupus erythematosus. **J Appl Physiol**, 15; v. 117, n. 6, p. 639-647, Sep 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038103>>.

PERANDINI, L.A. et al. Inflammatory cytokine kinetics to single bouts of acute moderate and intense aerobic exercise in women with active and inactive systemic lupus erythematosus. **Exerc Immunol Rev**. 2015; v. 21, p. 174-185. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825870>>.

PERANDINI, L.A.B. Efeito do exercício físico aeróbico agudo e crônico nos níveis séricos de citocinas e na expressão gênica em leucócitos circulantes de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

PETERSEN, A.M.; PEDERSEN, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol**, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, Apr 2005. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15772055>>.

PISCHON, T. et al. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. **Obes Res**, v. 11, n. 9, p. 1055-1064, Sep 2003. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972675>>

PLOEGER, H.E. et al. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. **Exerc Immunol Rev**, v. 15, p. 6-41, 2009. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957870>>.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **J Am Geriatr Soc.** v. 39, n. 2, p. 142-148, Feb 1991. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991946>>.

POOLE, D.C. et al. Validity of criteria for establishing maximal O₂ uptake during ramp exercise tests. **Eur J Appl Physiol**, v. 102, n. 4, 403-410, Mar 2008. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968581>>.

PRIORESCHI, A. et al. Habitual Physical Activity, Sedentary Behaviour and Bone Health in Rheumatoid Arthritis. **Int J Sports Med**, v. 36, n. 12, p. 1021-1026, Nov 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258819>>.

RAMEY, D.R. et al. The health assessment questionnaire 1992: status and review. **Arthritis Care Res.** v. 5, n. 3, p. 119-129, Sep 1992. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1457486>>.

RAMSEY-GOLDMAN, R. et al. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care Res**, v. 13, n. 5, p. 262-269, Oct 2000. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635294>>.

RAURAMAA, R. et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial. **Ann Intern Med.** 2004 Jun 15; v. 140, n. 12, 1007-1014, Jun 2004. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197018>>.

REGENSTEINER, J.G. et al. Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. **J Vasc Surg.** v. 23, n.1, p. 104-115, Jan 1996. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558725>>.

RENAUER, P.A. et al. Identification of Susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an Intergenic Locus on Chromosome 21q22 in Takayasu Arteritis in a Genome-Wide Association Study. **Arthritis Rheumatol**, v. 67, n. 5, p. 1361-1368, May 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604533>>.

RIBEIRO, F. et al. Exercise training increases interleukin-10 after an acute myocardial infarction: a randomised clinical trial. **Int J Sports Med**, v. 33, n.3, p. 192-198, Mar 2012. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187388>>.

RITTI-DIAS, R.M. et al. Translation and validation of the walking impairment questionnaire in Brazilian subjects with intermittent claudication. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, n. 2, p. 136-149, Feb 2009. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19360247>>.

ROSE A.G.; SINCLAIR-SMITH C.C. Takayasu's arteritis. A study of 16 autopsy cases. **Arch Pathol Lab Med**, v. 104, n. 5, p. 231-237, May 1980. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6102853>>.

ROSOKY, R.; WOLOSKEK, N. Regarding 'Life-style modification in peripheral arterial disease'. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v.29, n.6, p.654, Jun 2005. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878546>>.

RYAN, A.S. et al. Determinants of peak V(O₂) in peripheral arterial occlusive disease patients. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 55, n. 6, p. 302-306, Jun 2000. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10843347>>.

SAADOUN, D. et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. **Arthritis Rheumatol.** v. 67, n. 5, 1353-1360, May 2015. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604824>>.

SANDERSON, B. et al. Short-term effects of cycle and treadmill training on exercise tolerance in peripheral arterial disease. **J Vasc Surg**, v.44, n.1, p. 119-127, Jul 2006. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16828435>>.

SARUHAN-DIRESKENELI, G. et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. **Am J Hum Genet**, v. 93, n. 2, p. 298-305, Aug 2013. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830517>>.

SARUHAN-DIRESKENELI, G. et al. Interleukin (IL)-12, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms in Takayasu's arteritis from Turkey. **Hum Immunol**, v. 67, n. 9, 735-740, Sep 2006. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17002904>>.

SCHLAGER, O. et al. Impact of exercise training on inflammation and platelet activation in patients with intermittent claudication. **Swiss Med Wkly.** v. 142, p. 13623, Aug 2012. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893497>>.

SCHOCKE, M. et al. High-energy phosphate metabolism in the exercising muscle of patients with peripheral arterial disease. **Vasa.** v.37, n. 3, p. 199-210, Aug 2008. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18690587>>.

SCOTT, J.P. et al. Effect of exercise intensity on the cytokine response to an acute bout of running. **Med Sci Sports Exerc.** v. 43, n.12, p. 2297-2306, Dec 2011. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552156>>.

SCOTT-OKAFOR, H.R. et al. Lower extremity strength deficits in peripheral arterial occlusive disease patients with intermittent claudication. **Angiology**, v. 52, n. 1, p. 7-14, Jan 2001. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11205935>>.

SEKO, Y. et al. Expression of costimulatory molecules (4-1BBL and Fas) and major histocompatibility class I chain-related A (MICA) in aortic tissue with Takayasu's arteritis. **J Vasc Res**, v.41, n.1, p. 84-90, Jan-Feb 2004. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752253>>.

SEKO, Y. et al. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. **J Clin Invest**, v. 93, n. 2, p. 750-758, Feb 1994. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7906697>>.

SHARMA B.K. et al. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. **Int J Cardiol**, v. 66, n. 1, p. 85-90, Oct 1998. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9951807>>.

SIGNORELLI, S.S. et al. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNF α), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. **Vasc Med**, v. 8, n. 1, p. 15-19, 2003. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12866607>>.

SILVA R.C. et al. Vascular Reactivity is Impaired and Associated With Walking Ability in Patients With Intermittent Claudication. **Angiology**, v. 66, n. 7, p. 680-681, Aug 2015. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25100750>>.

SILVA, R.C. et al. Vascular Reactivity is Impaired and Associated With Walking Ability in Patients With Intermittent Claudication. **Angiology**, v. 66, n. 7, p. 680-686, Aug 2015. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25100750>>.

SIM, M. et al. Effect of exercise modality and intensity on post-exercise interleukin-6 and hepcidin levels. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**. v. 23, n. 2, p. 178-186, Apr 2013. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070801>>.

SIMPSON, R.J. et al. Interleukin-6: structure-function relationships. **Protein Sci**. v. 6, n. 5, p. 929-955, May 1997. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9144766>>.

SISSON, S.B. et al. Volume of exercise and fitness nonresponse in sedentary, postmenopausal women. **Med Sci Sports Exerc**. v.41, n. 3, p. 539-45, Mar 2009. Available at < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204597>>.

SLOAN, R.P. et al. Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 3, p. 1007-1011, Sep 2007. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17626836>>.

STARKIE, R. et al. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. **FASEB J**. v. 17, n. 8, p. 884-6, May 2003. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626436>>.

STAVROPOULOS-KALINOGLU, A. et al. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 72, n. 11, p. 1819-1825, Nov 2013 Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155222>>.

STUTTFELD E.; BALLMER-HOFER, K. Structure and function of VEGF receptors. **IUBMB Life**, 2009 Sep; v. 61, n. 9, p. 915-922. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19658168>>.

SUN, Y. et al. MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis. **Int J Cardiol**, v. 156, n. 2, p. 236-238, Apr 2012. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330005>>.

SZMITKO P.E. et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. **Circulation**, v. 108, p. 1917-1923, 2003. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14568885>>.

TAKAYASU, M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels [in Japanese]. **Acta Ophthalm. Soc. Jap**, n. 12, p. 554-555, 1908.

TEIXEIRA, B.C. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **J Vasc Bras**, v. 13, n. 2, p. 108-115, Abr-Jun 2014. Available at < <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v13n2/1677-5449-jvb-13-02-00108.pdf>>.

TONET, A.C. et al. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women. **Braz J Med Biol Res**, v. 41, p. 47-53, 2008. Available at < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17994165>>.

TRIPATHY, N.K. et al. Cytokine mRNA repertoire of peripheral blood mononuclear cells in Takayasu's arteritis. **Clin Exp Immunol**, v. 138, n.2, p. 369-374, Nov 2004. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15498051>>.

TRIPATHY, N.K. et al. High TNF-alpha and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. **Clin Immunol**, v. 118, n. 2-3, p.154-158, Feb-Mar 2006. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337833>>.

TSAI, J.C. et al. The effects of exercise training on walking function and perception of health status in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. **J Intern Med**, v. 255, n.5, p.448-455, Nov 2002. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528763>>.

VAIDEESWAR, P., DESHPANDE JR. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. **Ann Pediatr Cardiol**, v. 6, n. 1, p. 52-58, Jan 2013. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23626437>>.

VAN TIMMEREN, M.M. et al. Infectious triggers for vasculitis. **Curr Opin Rheumatol**. v. 26, n. 4, p. 416-423, Jul 2014. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827750>>.

VERMA, D.K. et al. Interleukin 12 in Takayasu's arteritis: plasma concentrations and relationship with disease activity. **J Rheumatol**, v. 32, n. 12 p. 2361-2363, Dec 2005. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16331764>>.

VOLAKLIS, K.A. et al. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. **Eur J Intern Med**, v. 26, n. 5, p. 303-310, Jun 2015. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25921473>>.

WALKER R.D. et al. Influence of upper- and lower-limb exercise training on cardiovascular function and walking distances in patients with intermittent claudication. **J Vasc Surg**, v. 31, n.4, p. 662-669, Apr 2000. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10753273>>.

WASSERMAN, K. et al. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. **J Appl Physiol**. v. 35, n. 2, p. 236-243, Aug 1973. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4723033>>.

WATTS, R. et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. **Rheumatology (Oxford)**, v. 48, n. 8, p. 1008-1011, Aug 2009. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19542212>>.

WEN, D. et al. Takayasu arteritis: diagnosis, treatment and prognosis. **Int Rev Immunol**. 2012 Dec; v. 31, n.6, 462-473, Dec 2012. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23215768>>.

YAGO, T. et al. IL-12 promotes the adhesion of NK cells to endothelial selectins under flow conditions. **J Immunol**, v. 161, n. 3, p. 1140-1145, Aug 1998. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686572>>.

YILMAZ N, et al. Impaired quality of life, disability and mental health in Takayasu's arteritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 52, n. 10, p. 1898-1904, Oct 2013. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23873821>>.

ANEXO I – Aprovação do comitê de ética e pesquisa

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

PROJETO DE PESQUISA

Título: EXERCÍCIO AERÓBIO E DE FORÇA EM ARTERITE DE TAKAYASU: IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA, FUNÇÃO ENDOTELIAL E NA EXPRESSÃO PROTEICA E GÊNICA DE CITOCINAS SÉRICAS ENVOLVIDAS EM ANGIOGÊNESE E SÍNDROME METABÓLICA

Pesquisador Responsável: Samuel Katsuyuki Shinjo

Versão: 1

Pesquisador Executante: Samuel Katsuyuki Shinjo

CAAE: 10505-613.7.0000.0068

Co-autores: Ana Lúcia de Sá Pinto, Ana Luiza de Aguiar Foelkel, Bruno Gualano, Diego Sales de Oliveira, Fabiana Braga Benatti, Fernanda Rodrigues Lima, Hamilton Augusto Roschel de Silva, Janaina Barcellos Ferreira, Luiz Augusto Buoro Perandini, Maria Cláudia Costa Ingoien, Marilda Guimarães Silva, Thalita Blasques Dassouki, Thiago Costa Pamplona da Silva

Instituição: HCFMUSP

Departamento: CLÍNICA MÉDICA – Disciplina de Reumatologia

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 10117

Número do Parecer: 266.478

Data da Relatoria: 08/05/2013

Apresentação do Projeto: O projeto tem o objetivo de avaliar 45 portadores de arterite de Takayasu, e comparar respostas de pacientes submetidos a exercícios aeróbicos (n=15), exercícios de força muscular (n=15) em relação a controles (n=15) e em relação a um grupo de 15 normais.

Objetivo da Pesquisa: A hipótese a ser submetida a teste é que o exercício físico poderia contribuir para melhorar o estado de saúde dos pacientes. Serão avaliados capacidade funcional de vida (questionários), expressão de citocinas, função endotelial, rigidez aórtica [velocidade da onda de pulso], sistema nervoso simpático e parassimpático (avaliação indireta)

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os riscos para os pacientes são aceitáveis dentro dos métodos propostos; o potencial benefício fica a depender do resultado do estudo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Trata-se de um projeto que potencialmente pode contribuir para o bem estar dos pacientes

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Favor corrigir a palavra "obstruídos" (3ª linha do termo de consentimento) por "obstruídos"

Recomendações: Sem recomendações adicionais

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências adicionais

Situação do Parecer: APROVADO

Necessita Apreciação da CONEP: NÃO

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 13 de Maio de 2013

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO II – Termo de consentimento livre e esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:.....Nº:.....APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador
etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:.....Nº:.....APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Exercício aeróbio e de força em arterite de Takayasu: impacto na qualidade de vida, função endotelial e na expressão proteica e gênica de citocinas séricas envolvidas em angiogênese e síndrome metabólica

2. PESQUISADOR: **SAMUEL KATSUYUKI SHINJO**

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 104.403/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: SERVIÇO DE REUMATOLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO **X** RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 02 anos.

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

1 – A senhora apresenta arterite de Takayasu que é uma doença caracterizada por inflamação dos grandes vasos que saem do coração e que são responsáveis em levar alimentos e oxigênio a toda parte do corpo. Por causa da inflamação, estes vasos podem ficar obstruídos, o que, conseqüentemente, leva a uma redução do fluxo de sangue nos locais em que seriam irrigados. Isso provoca o surgimento ou a piora do formigamento dos braços e/ou dos membros inferiores, principalmente após esforços físicos, levando a uma maior dificuldade para realizar suas tarefas diárias. Além disto, pacientes com a arterite de Takayasu tem uma tendência de apresentar, por exemplo, aumento de pressão e de colesterol “ruim”, contribuindo com o maior risco de infarto do coração e derrame cerebral. Exercícios físicos podem contribuir com a melhora destes sintomas, assim como diminuir o risco de infarto do coração e derrame cerebral. Entretanto, até o presente momento, não há estudo que comprove o benefício de exercícios físicos em pacientes com a arterite de Takayasu; motivo pelo qual estamos realizando o presente estudo.

2 – Inicialmente, realizaremos uma entrevista minuciosa e uma análise do seu prontuário (últimos exames laboratoriais colhidos de rotina) para verificar se a senhora pode ser candidata para fazer parte dos exercícios físicos (critérios de inclusão e de exclusão do estudo). Posteriormente, os procedimentos abaixo serão realizados:

a) Tempo 0 e 6 meses:

- Testes físicos:

Teste na esteira – você terá que caminhar na esteira até o seu esforço máximo para sabermos o quanto você consegue caminhar.

Teste de força muscular: você terá que fazer 2 testes de força muscular, um para membros superiores (braços) e outro para membros inferiores (perna). O primeiro teste será feito em um aparelho chamado supino vertical, no qual você terá que fazer o máximo de força que conseguir com os braços. O segundo teste, você fará o máximo de força que conseguir com as pernas em um aparelho chamado leg-press.

Testes de função muscular: você terá que fazer 2 testes de função muscular. O primeiro envolverá movimentos de sentar e levantar por 30 segundos. No segundo, você partirá da posição sentada e terá que percorrer um percurso de ida e volta de 3 metros.

- Exercício agudo: Será realizada uma sessão aguda de exercício na esteira na qual você ficará com a veia pega no braço com um scalp (como uma agulhinha fina), para depois do exercício colher o sangue e não precisar furar o seu braço novamente. As coletas serão feitas em repouso, ao final do exercício, a cada 60 minutos até 3 horas de recuperação.

- Teste de função dos vasos: para saber como estão as suas artérias, será feito um exame em que o aparelho de pressão será colocado no seu braço e ficará apertado por cinco minutos e posteriormente será desinflado. Após esse procedimento, será dado um remédio debaixo da língua para ver como as artérias estão dilatando. No outro exame para ver como estão suas artérias, serão colados dois captadores, um no pescoço e outro na perna, que captam quando o sangue passa e com quanta força ele passa pelas artérias.

b) Tempo 0, 2, 4 e 6 meses:

- Você precisará responder algumas perguntas específicas que ajudarão a caracterizar os sintomas da doença, seu nível de atividade física, a qualidade de vida, o seu bem-estar e grau de formigamentos dos membros.

- Os seus hábitos alimentares serão avaliados por uma nutricionista em três dias diferentes.

- Coleta de sangue em jejum (20 mL de sangue – equivale “4 colheres de sobremesa”). O sangue será encaminhado, posteriormente, para o Laboratório de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP para posterior análise de substâncias (citocinas e genes) que mostrarão a evolução da sua doença e alteração do metabolismo relacionado às

gorduras do seu corpo. Após o encerramento da pesquisa, o excedente do material biológico (sangue) será armazenado na forma de “biorrepositório” no Laboratório de Miopatias Inflamatórias da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP, sob a responsabilidade institucional, enquanto que o gerenciamento destes materiais será feito por mim. Explicarei melhor estes pontos posteriormente.

3 – Você participará por 6 meses, duas vezes por semana, de um programa de exercícios físicos cuidadosamente planejados, com supervisão do professor de Educação Física, que fará a aferição da pressão arterial previamente a sessão, no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia e acompanhamento do médico assistente da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4 – Como desconforto no presente estudo, teremos as seguintes situações:

a) Coleta de sangue: picada com a agulha na veia do membro superior para a coleta de sangue propriamente dita. Além disto, pode ficar com um roxo e dor no local da punção.

b) Exercícios físicos: os testes físicos (esteira e função muscular) exigem que você se esforce fisicamente ao máximo, o que pode gerar cansaço e conseqüente desconforto. Após um ou dois dias da realização dos testes de esteira e de função muscular, você poderá sentir dores musculares nas pernas. Essas dores são comuns e passarão nas 24 ou 48 horas seguintes. Durante o programa de exercícios você poderá sentir cansaço na primeira semana, o que provavelmente não acontecerá nas outras semanas de exercício.

5 – Você fará uma avaliação física inicial e saberá como está a sua força e o seu fôlego. Além disso, o exercício físico pode fazer com que você sinta menos cansaço, fique com mais disposição, melhore a qualidade do seu sono e aumente o seu fôlego. No entanto, como se trata de uma pesquisa clínica, somente no final do estudo poderemos ter a certeza de algum benefício para a população de pacientes portadores de arterite de Takayasu. Além disso, ao final do programa poderemos orientá-lo quanto a prática de exercícios físicos para que os benefícios sejam mantidos.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: não se aplica.

7 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho, 455, Hospital das Clínicas, Prédio dos Ambulatórios, 5º andar, Bloco 4A, Serviço de Reumatologia / Clínica Médica, telefone: 11-99720-5268. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Também terá a liberdade de retirada do consentimento de guarda e utilização do material biológico no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo sujeito da pesquisa ou seu representante legal, cabendo-lhe a devolução das amostras existentes;

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

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

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Conforme mencionado anteriormente, o excedente de material biológico (sangue) será armazenado na forma de biorrepositório”. Estes materiais poderão servir para novas pesquisas relacionadas a arterite de Takayasu. Ficarão armazenados por período máximo de 10 anos, no Laboratório de Miopatias Inflamatórias da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP, sob a responsabilidade institucional, enquanto que o gerenciamento destes materiais será feito por mim. Por outro lado, a senhora será informada caso haja a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do “biorrepositório”. Estes materiais também não serão patenteados nem serão utilizados para fins comerciais.

Pergunto-lhe: há necessidade de consulta-lo para autorizar o uso deste material doado em outras pesquisas científicas?

() SIM. Eu quero ser consultado para autorizar ou não cada pesquisa futura como meu material.

() NÃO. Eu dispenso a autorização para cada pesquisa e estou informada que a Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que estou doando.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Exercício aeróbio e de força em arterite de Takayasu: impacto na qualidade de vida, função endotelial e na expressão proteica e gênica de citocinas séricas envolvidas em angiogênese e síndrome metabólica”**.

Eu discuti com o Dr. SAMUEL KATSUYUKI SHINJO sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data ____/____/____

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

ANEXO III – Questionário de qualidade de vida – SF-36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____

Função exercida no trabalho: _____

Há quanto tempo exerce essa função: _____

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma	1	2	3	4	5	6

peessoa muito nervosa?						
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO IV – Questionário de qualidade de vida – *Health assessment questionnaire*

(HAQ)

	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01 Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?	0	1	2	3
02 Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?	0	1	2	3
03 Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
04 Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
05 Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
06 Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
07 Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
08 Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
09 Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10 Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11 Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12 Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13 Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?	0	1	2	3
14 Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15 Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?	0	1	2	3
16 Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17 Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18 Fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
19 Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20 Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3