Reynaldo Costa Rodrigues

**Efeitos do treinamento de força associado à restrição parcial
do fluxo sanguíneo sobre a força, massa muscular,
funcionalidade e qualidade de vida em pacientes com artrite
reumatoide:
um estudo clínico randomizado**

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

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos
Orientador: Prof. Dr. Hamilton Augusto
Roschel da Silva

São Paulo

2018

Reynaldo Costa Rodrigues

**Efeitos do treinamento de força associado à restrição parcial
do fluxo sanguíneo sobre a força, massa muscular,
funcionalidade e qualidade de vida em pacientes com artrite
reumatoide:
um estudo clínico randomizado**

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

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos
Orientador: Prof. Dr. Hamilton Augusto
Roschel da Silva

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

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Reynaldo Costa

Efeitos do treinamento de força associado à restrição parcial do fluxo sanguíneo sobre a força, massa muscular, funcionalidade e qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide : um estudo clínico randomizado / Reynaldo Costa Rodrigues. São Paulo, 2018.

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

Programa de Ciências Médicas Area de
Concentração: Processos Imunes e Infecciosos

Orientador: Hamilton Augusto Roschel da Silva

Descritores: 1.Artrite reumatoide 2.Terapia por exercício 3.Força muscular 4.Hipertrofia 5.Hipóxia 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD 399/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais, Reinaldo e Luzia, que desde cedo, me deram incentivo e apoio aos meus estudos, sem vocês não chegaria aqui.

À minha esposa, Fabiane, eterna companheira, de estudo, de trabalho e de paciência. Aos meus filhos, Nicollas e Giovanni, pelo apoio e compreensão nos vários momentos de ausência, futuramente eles entenderão a importância de todo este processo. À minha sogra, Maria Teresa, pelo empenho em me ajudar. Ao meu cachorro, Thor, parceiro nas madrugadas de estudo. Enfim, á toda minha família que sempre me apoiou nesta etapa.

As Doutoras Ana Lúcia de Sá Pinto e Fernanda Rodrigues Lima, pelo estímulo e oportunidade em ingressar na pós-graduação, bem como, no apoio junto às pacientes que participaram deste projeto.

Ao meu orientador, Hamilton Roschel, que acreditou em meu potencial e certamente contribuiu para meu crescimento acadêmico. Ao Prof. Bruno Gualano, que esteve sempre disponível, contribuindo na formulação deste projeto de pesquisa.

À todos os médicos e residentes do ambulatório de artrite reumatóide do HC-FMUSP, que contribuíram para ampliar meu conhecimento sobre a doença e na colaboração durante a fase de recrutamento das pacientes.

À Dra. Ceci Obara, do Instituto de Radiologia, pela disponibilidade em resolver as questões ligadas a tomografia.

Aos membros e amigos que o LACRE me proporcionou: Luis Perandini, Thalita Dassouki, Ana Jéssica Pinto, Rodrigo Ferraz, Roberta Potenza, Diego Sales, Rafael, Tiago Peçanha, Igor, Saulo Gil, Carlos Merege e Wagner Dantas, todos contribuíram muito para este projeto.

As secretárias da Pós-graduação: Angélica, Rose, Walquiria, Mayra e aos secretários do LACRE: Renato Pereira, Ana Paula, Janice e Pedro Henrique, obrigado por tudo.

Aos pacientes voluntárias, que acreditaram no potencial desta pesquisa.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente colaboraram com esta pesquisa. MUITO OBRIGADO A TODOS!!!

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Siglas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS.....	23
2.1. OBJETIVO GERAL	23
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	24
3.1. FISIOPATOGÊNESE DA ARTRITE REUMATOIDE	24
3.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA AR	28
3.3. TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE	31
3.4. CAPACIDADES FÍSICAS DO PACIENTE E EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA ARTRITE REUMATOIDE	34
3.5. TREINAMENTO DE FORÇA ASSOCIADO À RESTRIÇÃO PARCIAL DO FLUXO SANGUÍNEO (TF-RFS)	40
3.5.1. SEGURANÇA NA UTILIZAÇÃO DA RESTRIÇÃO PARCIAL DO FLUXO SANGUÍNEO (TF- RFS)	49
4. PACIENTES E MÉTODOS	52
4.1. PACIENTES.....	52
4.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL	53
4.3. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO.....	55
4.3.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA	55
4.3.2. AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR	58
4.3.3. MEDIDA DA ÁREA DE SECÇÃO TRANSVERSA MUSCULAR.....	55
4.3.4. TESTES FUNCIONAIS	56

4.3.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DOR	60
4.3.6. AVALIAÇÃO NO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA.....	61
4.4. TREINAMENTO DE FORÇA.....	62
4.4.1. PROTOCOLO PARA DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO DE OCLUSÃO VASCULAR DE TREINAMENTO	62
4.4.2. PROTOCOLO DE TREINAMENTO.....	63
4.5. CÁLCULO DA AMOSTRA.....	65
4.6. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	65
5. RESULTADOS.....	68
5.1. AMOSTRA	68
5.2. FORÇA MÁXIMA	72
5.2.1. <i>LEG-PRESS</i> E EXTENSORA	72
5.2.2. HAND GRIP	74
5.3. TESTES FUNCIONAIS	75
5.3.1. “ <i>TIMED-STANDS TEST</i> ” E “ <i>TIMED- UP-AND-GO</i> ”	76
5.4. ÁREA DE SECÇÃO TRANSVERSA (AST).....	75
5.5. QUESTIONÁRIOS	78
5.5.1. <i>HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE</i> (HAQ).....	78
5.5.2. QUALIDADE DE VIDA E DOR	78
5.5.3. ASSOCIAÇÕES	80
5.6. ADERÊNCIA E EFEITOS ADVERSOS	80
6. DISCUSSÃO	82
7. CONCLUSÃO	90
8. ANEXOS	91
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118

Lista de Abreviaturas

bpm	batimentos por minuto
e.g.	por exemplo
et al.	e outros
i.e.	isto é
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
L/min	litros por minuto
mg	miligramas
mg/dL	miligramas por decilitro
mmHg	milímetros de mercúrio
min/dia	minutos por dia
ml/kg.min	mililitro por quilograma por minuto

Lista de Siglas

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
AINH	Anti-inflamatório não hormonal
AR	Artrite reumatoide
AST	Área de secção transversa
CV	Coeficiente de variação
DAS-28	Disease Activity Score-28
DMCD	Drogas modificadoras do curso da doença
DP	Desvio padrão
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala visual analógica
FC	Frequência cardíaca
FR	Fator reumatoide
GC	Grupo controle
GH	Hormônio do crescimento
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
Hb	Hemoglobina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HLA	Antígeno leucocitário humano
IFN-gama	Interferon-gama
IFP	Interfalangeana proximal
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
LACRE	Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia
MCF	Metacarpofalangeana
MTF	Metatarsofalangeana
PCR	Proteína C-reativa
SF-36	<i>Short Form-36 Health Survey Questionnaire</i>
TC	Tomografia computadorizada
TE	Tamanho do efeito

TF	Treinamento de força
TFA	Treinamento de força de alta intensidade
TF-RFS	Treinamento de força com restrição parcial do fluxo sanguíneo
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
TST	<i>Timed stand test</i>
TUG	<i>Timed up and go test</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação
1 RM	Uma repetição máxima

Lista de Figuras

Figura 1 -Algoritmo para tratamento alvo da AR (Adaptado de Smolen et al., 2015)	33
Figura 2 -Ciclo vicioso do processo inflamatório e atrofia muscular, levando a incapacidade funcional em pacientes com AR (Adaptado de Lundberg e Nader, 2008)	36
Figura 3 -Desenho experimental do estudo, ilustrando a sequência de procedimentos de testes, avaliações e período de treinamento.....	55
Figura 4 -Imagens geradas pelo software de análise da tomografia computadorizada para a determinação da área de secção transversa do músculo quadríceps femoral	59
Figura 5 -Ilustração do procedimento do teste funcional “ <i>Timed-stands</i> ” (Adaptado de Madhushri P, 2016).....	60
Figura 6 -Ilustração do procedimento do teste funcional “ <i>Timed up-and-go</i> ” (Adaptado de Madhushri P, 2016))	60
Figura 7 -Fluxograma das pacientes com AR incluídas no estudo	69
Figura 8 -(A) Valores de força dinâmica máxima (1-RM) e (B) valores dos deltas nos grupos no <i>leg-press</i>	74
Figura 9 -(A) Valores de força dinâmica máxima (1-RM) e (B) valores dos deltas nos grupos para a extensão dos joelhos.	74
Figura 10 -(A) Valores absolutos e (B) os deltas da força máxima de preensão manual (<i>hand grip</i>) nos grupos.....	75

Figura 11-(A) Valores absolutos da medida de área de secção transversa (AST) do músculo quadríceps e (B) valores dos deltas nos grupos.76

Figura 12-(A) Valores absolutos e (B) valores dos deltas nos grupos para o “*Timed-stands test*”78

Figura 13-(A) Valores absolutos e (B) valores dos deltas nos grupos para o “*Timed up-and-go test*”78

Lista de Quadros

Quadro 1 -Critérios de classificação para pacientes com AR segundo o EULAR (Adaptado de Aletaha et. al, 2010).....	30
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1 -Protocolos dos treinamentos de força muscular.....	65
Tabela 2 -Características das pacientes por grupo no momento inicial do estudo	71
Tabela 3 -Características cardiopulmonares e do nível de atividade física das pacientes nos três grupos, no momento inicial do estudo	72
Tabela 4 -Efeitos dos protocolos de TF em pacientes com AR no questionário HAQ	79
Tabela 5 -Efeitos dos protocolos de TF em pacientes com AR nos questionários SF-36 e EVA	80

RESUMO

Rodrigues RC. *Efeitos do treinamento de força associado à restrição parcial do fluxo sanguíneo sobre a força, massa muscular, funcionalidade e qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide*: um estudo clínico randomizado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é a doença inflamatória autoimune mais comum entre a população adulta, caracterizada por poliartrite aditiva e simétrica em pequenas e grandes articulações, com consequente envolvimento sinovial e gradual degeneração articular. Pacientes com AR possuem diminuição de força e massa muscular com perda funcional progressiva e péssima qualidade de vida. Treinamento de força (TF) é efetivo e seguro em reverter a atrofia muscular, porém alguns pacientes são incapazes de realizar TF de alta intensidade, devido a limitações inerentes a doença. O TF associado à restrição parcial do fluxo sanguíneo (TF-RFS) emerge como alternativa ao treinamento convencional, em função das baixas cargas utilizadas e menor estresse articular. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do treinamento de força associado à restrição parcial do fluxo sobre a força, massa muscular, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com AR. **Métodos:** 48 mulheres com AR foram randomizadas em tres grupos: treinamento de força de alta intensidade sem restrição do fluxo sanguíneo (TFA: 70% de uma repetição máxima [1-RM]), treinamento de força de baixa intensidade associado à restrição parcial do fluxo sanguíneo (TF-RFS: 30% de 1-RM) e um grupo controle sem treinamento (GC). Os grupos TFA e TF-RFS receberam treinamento de força supervisionado duas vezes por semana, durante doze semanas consecutivas. Antes e após a intervenção, avaliou-se a capacidade de produção de força nos membros inferiores (teste de 1-RM), a

área de secção transversa (AST) do quadríceps, a capacidade funcional (*timed stand test* [TST], *timed-up-and-go test* [TUG] e Health Assessment Questionnaire [HAQ]) e a qualidade de vida (*Short Form Health Survey* [SF-36]). **Resultados:** Os grupos TF-RFS e TFA foram similares em aumentar a força dinâmica máxima, tanto no *leg-press* (+22,8% e +24,2%, $p<0,0001$) quanto na cadeira extensora (+19,7% e +23,8%, $p<0,0001$), respectivamente. A AST do quadríceps também aumentou significativamente após a intervenção em ambos TF-RFS e TFA (+9,5% e +10,8%, $p<0,0001$), respectivamente. Os grupos TF-RFS e TFA obtiveram aumentos similares no TST (+11,2% e +14,7%, $p<0,0001$) e no TUG (-6,8%, $p<0,0053$ e -8,7%, $p<0,0001$), respectivamente. Todos estes resultados foram significativamente maiores ($p<0,05$) quando comparados ao GC. Os domínios limitação física e dor do questionário SF-36, assim como, o escore do HAQ melhoraram de forma significativa apenas no TF-RFS (+45,7%, +22,5% e -55,9%, respectivamente, $p<0,05$). Apenas um paciente foi excluído, porém oito pacientes (50%) relataram dor nos joelhos relacionadas ao treino de alta intensidade, fato que não aconteceu no grupo treinado com restrição do fluxo sanguíneo. **Conclusão:** O TF-RFS foi efetivo em melhorar a força e massa muscular nos membros inferiores, bem como, a funcionalidade e a qualidade de vida nos pacientes com AR, surgindo como uma modalidade terapêutica eficaz e segura para o tratamento destes pacientes.

Descritores: artrite reumatoide; terapia por exercício; força muscular; hipertrofia; hipóxia; qualidade de vida.

ABSTRACT

Rodrigues RC. *Effects of resistance training associated with partial blood flow restriction on strength, muscle mass, functionality and quality of life in patients with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common autoimmune inflammatory disease among the adult population and is marked by additive and symmetrical polyarthritis in small and large joints, with consequent synovial involvement and gradual joint degradation. Patients with RA have decreased muscle strength and mass with progressive functional loss and poor quality of life. Resistance training is effective and safe to reverse muscle atrophy, but some patients are unable to perform a conventional high-intensity exercise program due to disease-related limitations. Blood flow restriction training arises as an alternative to conventional training, due to lower loads and lesser joint stress imposed to the patient. **Objective:** To evaluate the effects of a low-intensity resistance training program associated with partial blood flow restriction in patients with RA. **Methods:** Forty-eight women with RA were randomized into one of the three groups: high-intensity resistance training (HI-RT: 70% one repetition maximum [1-RM]); low-intensity resistance training with partial blood flow restriction (BFRT: 30% 1-RM); and control group. Patients completed a 12-week supervised training program and were assessed for lower-limb 1-RM, quadriceps cross-sectional area (CSA), physical function (timed-stands test [TST], timed-up-and-go test [TUG], Health Assessment Questionnaire [HAQ]), and quality of life (Short Form Health Survey [SF-36]) at baseline and after the intervention. **Results:** BFRT and HI-RT were similarly effective in increasing maximal dynamic strength in both leg-press (+22.8% and

+24.2%, all $p < 0.0001$) and knee extension (+19.7% and +23.8%; all $p < 0.0001$). Quadriceps CSA was also significantly increased in both BFRT and HI-RT (+9.5% and +10.8%; all $p < 0.0001$, respectively). Comparable improvements in TST (+11.2% and +14.7%; all $p < 0.0001$) and TUG (-6.8%, $p < 0.0053$ and -8.7%, $p < 0.0001$), were also observed in BFRT and HI-RT, respectively. Improvements in both groups were significantly greater than those of CG (all $p < 0.05$). SF-36 role physical, bodily pain and HAQ scores were improved only in BFRT (+45.7%, +22.5% and -55.9%, respectively; all $p < 0.05$). HI-RT resulted in one case of withdrawal and several cases of exercise-induced pain, which did not happen in BFRT. **Conclusion:** BFRT was effective in improving muscle strength, mass, function, and health-related quality-of-life in patients with RA, emerging as a viable therapeutic modality in RA management.

Descriptors: rheumatoid arthritis; exercise therapy; muscle strength; hypertrophy; hypoxia; quality of life.

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é a doença inflamatória autoimune mais comum na população adulta (Singh et al., 2016), com uma incidência anual entre 20 e 50 casos para cada 100 mil habitantes nos EUA e na Europa (Simonsson et al., 1999; Riise et al., 2001). No Brasil, a prevalência pode chegar a 1% da população, acometendo principalmente mulheres, caucasianas, na 4ª e 5ª década de vida (Louzada-Junior et al., 2007).

Embora a AR seja tradicionalmente caracterizada por um comprometimento das articulações periféricas, principalmente das mãos, ela possui um caráter inflamatório sistêmico, evoluindo com graus variados de incapacidade funcional e com altas taxas de morbidade e mortalidade em comparação à população normal (Cobb et al., 1953; Dadoun et al., 2013).

A diminuição de força e massa muscular é comum em pacientes com AR (Stenstrom e Minor, 2003), existindo uma forte correlação com a diminuição da funcionalidade nesta população (Giles et al., 2008; Morita et al., 2018).

O tratamento medicamentoso evoluiu significativamente nas últimas décadas, sendo necessário para o controle dos sintomas e dos níveis de atividade da doença, minimizando os riscos de doenças cardiovasculares, a progressão do dano osteoarticular e a perda da função (Smolen et al., 2017; ACR, 2000). Porém, mesmo com o avanço da terapia medicamentosa, esta ainda permanece ineficaz com relação a reversão da atrofia e da acentuada diminuição da força muscular nestes pacientes (Lemmey et al., 2016).

O *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) (Rausch Osthoff et al., 2018; ACR, 2000) enfatizam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, incentivando a

prática de atividades físicas, incluindo o treinamento de força muscular. Realmente, a literatura vem mostrando a eficácia desta modalidade de treinamento, no combate à perda de força e função, bem como, a melhora da fadiga, causadas pela AR (Ralli et al., 1996; Komatireddy et al., 1997; Hakkinen, 1999; Hurkmans et al., 2009; Lemmey et al., 2009; Cooney et al., 2011; Strasser et al., 2011; Lourenzi et al., 2017).

Embora o treinamento de força (TF) seja amplamente recomendado para a melhoria das debilidades físicas (e.g. força muscular, qualidade de vida, funcionalidade e dor) encontradas em pacientes com AR, a presença de dor, fadiga e as limitações articulares impostas pela doença, podem representar importantes limitações para prática de exercícios (Lambert et al., 2000; van den Ende et al., 2000; Der Ananian et al., 2006; Wilcox et al., 2006).

Sugere-se que um TF força eficaz seja realizado entre 70-85% da força dinâmica máxima para que este induza ganhos satisfatórios de força e massa muscular (ACSM. American College of Sports, 2009). Desta forma, o uso de intensidades elevadas de exercício para todos os pacientes com AR pode ser limitado não somente pela dor, como pela própria etiologia da doença. Neste sentido, o TF associado à restrição parcial do fluxo sanguíneo (TF-RFS) se apresenta como uma estratégia bastante interessante para a intervenção não farmacológica em AR.

O TF-RFS baseia-se na execução do treino em intensidades reduzidas, em torno de 20-30% de uma repetição máxima (1RM), em combinação com o uso de torniquetes colocados na região proximal do músculo exercitado (Laurentino et al., 2008; Loenneke et al., 2012). Vários estudos têm mostrado que a magnitude das mudanças na força e massa musculares após TF-RFS é

similar às aquelas causadas pelo TF convencional de alta intensidade ($\geq 70\%$ - 1RM) em diferentes populações (Takarada, Takazawa et al. 2000, Kubo et al., 2006; Karabulut et al., 2010; Lixandrao et al., 2015; Vechin et al., 2015; Lixandrao et al., 2018), assim como em pacientes reumáticos (Mattar et al., 2014; Bryk et al., 2016; Ferraz et al., 2018).

Dentre os possíveis mecanismos responsáveis pelas adaptações oriundas do TF-RFS, destaca-se a maior ativação de fibras musculares tipo II, as quais possuem maior capacidade de estimulação das vias de síntese proteica do que às do tipo I (Yasuda et al., 2010). Adicionalmente, alguns estudos têm sugerido que o TF-RFS pode exercer uma modulação positiva nos mecanismos de sinalização intracelular da hipertrofia, ativando proteínas específicas e explicando, pelo menos em parte, as adaptações decorrentes deste modelo de treinamento (Fujita et al., 2007; Drummond et al., 2008; Laurentino et al., 2012).

Desta forma, o TF-RFS parece constituir uma estratégia interessante de intervenção não farmacológica para pacientes acometidos por AR, os quais apresentam maior limitação à aplicação de altas cargas (*i.e.*, TF de alta intensidade), tornando-se um possível modelo de tratamento capaz de induzir adaptações funcionais e morfológicas de grande interesse para estes indivíduos.

A nossa primeira hipótese é que o TF-RFS (carga: 30% de 1-RM) será capaz de promover alterações na capacidade de produção de força muscular (força dinâmica máxima no *leg-press* e cadeira extensora) e na massa muscular (área de secção transversa do músculo quadríceps), similares às promovidas pelo treino de força de alta intensidade (carga: 70% de 1-RM sem

oclusão) e superiores às do grupo controle (sem treinamento) em pacientes com artrite reumatoide.

A partir da melhora nos desfechos de ganho de força e massa muscular, a segunda hipótese deste estudo é encontrar melhora da funcionalidade (mobilidade e capacidade funcional) e da qualidade de vida destes pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Investigar os efeitos do treinamento de força muscular associado à restrição parcial do fluxo sanguíneo como modelo de intervenção não farmacológica em pacientes diagnosticados com artrite reumatoide.

2.2. Objetivos Específicos

Avaliar as alterações causadas pelo TF-RFS em pacientes portadores de AR nos seguintes aspectos:

- Força muscular dos membros inferiores;
- Ganho de massa muscular (hipertrofia) no músculo quadríceps femoral;
- Capacidade funcional;
- Qualidade de vida;
- Dor;
- Aderência ao treinamento;
- Efeitos adversos;
- Nível de atividade de doença (DAS-28).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Fisiopatogênese da Artrite Reumatoide

A AR é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada pelo acometimento primordial da sinóvia articular com destruição gradual das articulações periféricas, devido a degeneração óssea e da cartilagem articular (Wolfe, 1996; Laurindo et.al, 2002). Esta patologia afeta cerca de 1% da população mundial, mais frequentemente nos países desenvolvidos (Silman e Pearson, 2002). Na população asiática e africana a prevalência é menor, acometendo em torno de 0,3% dos indivíduos (Alamanos e Drosos, 2005).

Estudos na América Latina relatam o início da doença aos 40 anos, dez anos mais cedo em relação à Europa e Estados Unidos, afetando principalmente mulheres, em uma proporção de até oito para cada homem acometido, provavelmente pelo estímulo que o estrogênio causa no sistema imune feminino (Abdel-Nasser et al., 1997).

No Brasil, a prevalência em adultos varia de 0,2-1%, representando quase um 1,5 milhões de pessoas afetadas, sendo duas vezes mais comum nas mulheres que nos homens, com idade entre 40 e 60 anos (Marques-Neto et al., 1993; Senna et al., 2004). Um recente estudo multicêntrico ratifica estes dados, pois dos 1.115 pacientes analisados, 90% eram do sexo feminino e possuíam em média, 56,7 anos de idade (da Rocha Castelar-Pinheiro et al., 2018).

A etiologia da AR não é clara, mas provavelmente fatores genéticos (Gorman, 2006) e ambientais como tabagismo (Harrison et al., 2002) estão envolvidos no desenvolvimento multifatorial da doença.

Existem evidências para apoiar um componente genético significativo para a suscetibilidade da AR, embora esta contribuição permaneça mal definida. Um estudo entre gêmeos demonstrou alta concordância da doença entre monozigóticos (15%) quando comparado com os gêmeos dizigóticos (3,6%) (Bowes e Barton, 2008). O risco aumentado de doença em irmãos de pacientes com AR em comparação com o da população geral foi estimado entre 2 e 17, sugerindo que os fatores genéticos têm uma influência substancial sobre a susceptibilidade à doença.

Outro importante componente genético é o antígeno leucocitário humano (HLA) DRB1, o qual possui a sequência glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina de aminoácidos (QKRAA ou QRRRAA), denominada epítipo compartilhado ou epítipo reumatoide. A presença de dois alelos suscetíveis em um indivíduo, além de conferir maior susceptibilidade à doença, correlaciona-se com maior gravidade e maiores manifestações erosivas e extra-articulares (McInnes e Schett, 2011).

Os pacientes fumantes e portadores do epítipo compartilhado HLA DRB1 parecem ter um risco maior de surgimento da AR, pois o tabagismo pode levar à modificações de proteínas humanas, acarretando em uma desregulação do sistema imune (Klareskog et al., 2006).

Um estudo coorte observou que fumantes atuais ou que fumaram no passado possuem maior incidência de fator reumatóide (FR) positivo, quando comparados com não-fumantes, além de uma maior utilização de drogas

modificadoras do curso da doença (DMCD). O maior uso de DMCD pode indicar que o tabagismo enfraquece a potência dos fármacos anti-reumáticos, os quais são necessários para controlar a atividade da doença (Westhoff et al., 2008).

Apesar de evidências inconclusivas, fatores infecciosos, onde há necessidade de um agente desencadeador da inflamação sinovial, estão relacionados com o aparecimento da doença, entre eles, o parvovírus, o vírus Epstein-Barr e o vírus da rubéola (Alamanos e Drosos, 2005).

Os fatores imunológicos são os mais bem descritos na literatura com relação a fisiopatologia da AR. A presença de linfócitos B e T, macrófagos e células *natural killer* no interior da articulação levam à produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas (IL)-1, IL-6, IL-17 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), as quais já se encontram em níveis elevados, completando o ciclo inflamatório da sinóvia articular (Firestein, 2003).

As células B desempenham papel importante neste processo inflamatório. Essas células são estimuladas pelo linfócitos T, levando a produção de anticorpos e citocinas pró-inflamatórias, entre elas IL-6 e IL-10, capazes de induzir a maturação de células dendríticas e atuando também como células apresentadoras de antígenos (McInnes e Schett, 2011).

As células T, principalmente as Th1, estão presentes na membrana sinovial, desde os estágios iniciais da AR, ativadas por células apresentadoras de antígenos, dependentes do estímulo das IL-12 e interferon-gama (IFN-gama). Os linfócitos T agora ativados, estimulam os monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais a produzirem mais citocinas pró-inflamatórias,

principalmente IL-1 e TNF-alfa, cruciais no processo inflamatório da doença (Mateen et al., 2016).

Níveis elevados de IL-1 beta no plasma e líquido sinovial de pacientes com AR estão relacionados com alguns parâmetros de atividade da doença, incluindo a duração da rigidez matinal (McInnes e Schett, 2007).

A presença de TNF-alfa em grande quantidade na articulação, estimulam os condrócitos a produzirem citocinas e metaloproteinases, levando a degradação da matriz cartilaginosa e estímulo a reabsorção (Mateen et al., 2016). O TNF-alfa regula também a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear KB (RANKL), o qual se liga ao seu receptor nos osteoclastos, tornando estes maduros e ativos, acelerando o processo de erosão óssea (Choy, 2012).

Com a evolução da doença, a membrana sinovial inflamada cronicamente, torna-se hiperplásica e expandida, formando vilosidades, o que facilita o influxo de células inflamatórias adicionais, formando-se o *pannus* reumatoide, levando a destruição óssea, enquanto que as enzimas secretadas pelos neutrófilos, sinoviócitos e condrócitos degradam progressivamente a cartilagem articular (Choy, 2012).

Para que o processo inflamatório crônico se perpetue e o *pannus* seja nutrido, faz-se necessário um maior suprimento de sangue, ou seja, um processo de angiogênese se estabelece, tornando o tecido ricamente vascularizado, onde a formação destes novos vasos é mediada principalmente pelo fator de crescimento do endotélio vascular (Paleolog, 2002).

3.2. Manifestações Clínicas e Critérios de Classificação da AR

O caráter sistêmico da AR pode levar à manifestações extra-articulares e/ou sistêmicas, as quais podem acometer 50% dos pacientes, tanto no início quanto no curso da doença (Hochberg et al., 2008). As manifestações extra-articulares incluem, as vasculites, pericardites, uveítes entre outros. As sistêmicas incluem, anemia, osteoporose, fadiga, depressão e problemas cardíacos (Choy, 2012). Os distúrbios cardiovasculares, entre eles o infarto agudo do miocárdio e a insuficiência cardíaca congestiva, representam a principal causa de mortalidade prematura destes pacientes (Torigoe e Laurindo, 2006).

O quadro articular clássico da AR consiste em poliartrite aditiva simétrica com rigidez articular e sinais flogísticos, principalmente em interfalangeanas proximais (IFP) das mãos, metacarpofalangeanas (MCF), punhos e metatarsofalangeanas (MTF). Com a evolução da doença, todas as articulações diartrodiais podem ser acometidas, seguindo, em geral, um padrão somatório e simétrico (McInnes e O'Dell, 2010; Scott et al., 2010).

O ACR (Arnett et al., 1988) considera um paciente reumatoide quando apresenta ao menos quatro dos sete critérios enumerados a seguir, onde os itens de 1 a 4, devem estar presentes por pelo menos seis semanas:

Rigidez matinal: rigidez articular com duração mínima de uma hora;

Artrite de tres ou mais regiões articulares: tres regiões típicas, simultaneamente (IFP, MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos, MTF);

Artrite das articulações das mãos: pelo menos uma articulação com edema;

Artrite simétrica: artrite simultânea bilateral na mesma região;

Nódulos reumatoides: nódulos subcutâneos em proeminências ósseas, faces extensoras ou periarticulares;

Fator reumatoide sérico: títulos anormais de fator reumatoide;

Alterações radiográficas: erosões ou osteopenia periarticular mostradas em radiografias de mão e punhos.

A baixa sensibilidade desses critérios para o diagnóstico precoce da doença, motivou a elaboração de novos mecanismos de avaliação e identificação de pacientes que apresentem maior risco para o desenvolvimento de artrite persistente e erosiva. Em 2010, uma iniciativa conjunta entre o ACR e a EULAR elaboraram uma nova abordagem para pacientes com quadro inicial, visando o diagnóstico e à intervenção precoces, permitindo a busca pela prevenção do dano articular irreversível (Quadro 1) (Grigor et al., 2004; Aletaha et al., 2010).

Neste novo critério, a doença será classificada como AR se um total de seis ou mais pontos (de um total de 10) for alcançado em cada um dos quatro domínios. Os domínios são: número e o local das articulações envolvidas (zero a cinco pontos), alterações na sorologia (zero a tres pontos), valores anormais nas provas de fase aguda (zero e um ponto) e duração dos sintomas (zero e um ponto) (Grigor et al., 2004; Aletaha et al., 2010).

Quadro 1. Critérios de classificação para pacientes com AR segundo o ACR/EULAR (Adaptado de Aletaha et. al, 2010)

População-alvo (quem deve ser testado?)	
Paciente com pelo menos uma articulação sinovite clínica definida (edema). [*] Sinovite que não seja melhor explicada por outra doença. [*] Os diagnósticos diferenciais são diferentes em pacientes com diferentes apresentações, mas podem incluir condições tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriática e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes um reumatologista deve ser consultado.	
Critério de classificação para AR (algoritmo baseado em pontuação: soma da população das categorias A-D) Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para a classificação definitiva de um paciente com AR.	
Envolvimento articularⁱ	
1 grande articulação ⁱⁱ	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas ⁱⁱⁱ articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações ^{iv} (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia^v (pelo menos o resultado de um teste é necessário para a classificação)	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo ou AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto <u>ou</u> AAPC positivo em título alto	3
Provas de fase aguda^{vi} (pelo menos o resultado de um teste é necessário para a classificação)	
PCR normal <u>e</u> VHS normal	0
PCR anormal <u>ou</u> VHS anormal	1
Duração dos sintomas^{vii}	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Fonte: Adaptado de Aletaha et. al, 2010

i O envolvimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e pode ser confirmado por evidências de sinovite detectada por um método de imagem. As articulações interfalangeadas distais (IFDs), primeira carpometacarpiana (CMTC) e primeira metatarsofalangeana (MTF) são excluídos da avaliação; As diferentes categorias de acometimento articular são definidas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas (padrão ou distribuição do acometimento articular). A pontuação ou colocação na categoria mais alta possível é baseada no padrão de envolvimento articular.

ii São consideradas grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

iii São consideradas pequenas articulações: punhos, MTCF, IFP, interfalangeana do primeiro quirodáctilo e articulações MTF.

iv Nesta categoria, pelo menos uma das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes e pequenas articulações, bem como outras não especificamente mencionados em outros lugares (por exemplo, temperomandibular, acromioclavicular e esternoclavicular).

v Negativo refere-se a valores (Unidade Internacional –UI) menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para o método de laboratório. Título positivo baixo corresponde aos valores (UI) maiores que o LSN, mas menores ou iguais a três vezes o LSN para o método e laboratório. Título positivo alto: valores maiores que 3 vezes o LSN para o método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como “positivo em título baixo”.

vi Normal/anormal é determinado por padrões laboratoriais locais (Outras causas de elevação das provas de fase aguda devem ser excluídas).

vii Duração dos sintomas se refere ao relato do paciente quanto a duração dos sintomas ou sinais de sinovite (por exemplo, dor, inchaço) nas articulações que estão clinicamente envolvidas no momento da avaliação, independentemente do status do tratamento.

FR = fator reumatoide; AAPC = anticorpos antiproteína/peptídeo citrulinados; LSN = limite superior do normal; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C-reativa.

3.3. Tratamento da artrite reumatoide

O tratamento medicamentoso com analgésicos, anti-inflamatórios não-hormonais, glicocorticóides e drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) sintéticas, como o metotrexato são necessários, com objetivos de controle da atividade da doença, redução de parâmetros clínicos, laboratoriais e radiográficos (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis, 2002; Smolen et al., 2010).

Recentemente os agentes biológicos assumiram um papel importante no combate à instalação e progressão da sinovite reumatoide, ao atuar, por exemplo, sobre a citocina TNF alfa (Braun e Kalden, 2009). Segundo a EULAR esta terapia deve ser iniciada quando o objetivo inicial com DMCD

sintéticas não for satisfatório ou quando existirem fatores conjuntos de mal prognóstico da doença (Smolen et al., 2017).

Uma recente revisão sistemática reforça que o tratamento inicial da AR deva ser feito com DMCD sintéticas, e em casos de não resposta a esta medicação, a associação com DMCD biológicas faz-se necessária, sendo esta estratégia terapêutica mais eficaz, quando comparada ao uso de monoterapia biológica (Nam et al., 2017).

Estratégias de tratamento alvo na AR vem ganhando espaço, onde o médico trata o paciente de forma pontual para atingir e manter objetivos especificados, como remissão ou baixa atividade da doença. O tratamento pode ser operacionalizado como um algoritmo de tratamento específico, simplificando a multiplicidade de medicações que podem ser usadas para tratar a AR (Figura 1) (Solomon et al., 2014; Smolen et al., 2016). A participação do paciente de forma proativa nesta estratégia é importante, fazendo a utilização adequada dos medicamentos e mudando seus hábitos de vida.

FONTE: Smolen JS, 2015

Figura 1. Algoritmo para tratamento alvo da AR (Adaptado de Smolen et al., 2015)

Lemmey et al. (2016) observou pacientes com AR tratados com terapia medicamentosa e comparou com indivíduos saudáveis. Apesar de alcançada a remissão clínica, os pacientes mantiveram seus níveis de força e função similares ao período basal e inferiores aos apresentados por seu controles saudáveis. Logo, mesmo com o avanço do tratamento farmacológico, este foi incapaz de melhorar a força muscular e consequentemente, a capacidade funcional desta população (Lemmey et al., 2016).

Baseado nestes resultados, o mesmo autor sugere a inclusão de treinamento de força muscular como adjuvante ao tratamento medicamentoso. Outros estudos sustentam a segurança e eficácia de programas de exercícios físicos, incluindo o fortalecimento muscular, com objetivo de melhora da dor e

função (Kelley et al., 2011), ganho de força muscular, melhora funcional e da qualidade de vida em pacientes com AR (Hurkmans et al., 2009; Cooney et al., 2011; Baillet et al., 2012; Lourenzi et al., 2017).

3.4. Capacidades físicas do paciente e efeitos do exercício físico na artrite reumatoide

Os quadros de dor, rigidez e perda de mobilidade articular iniciam-se precocemente, envolvendo principalmente mãos e pés em resposta à inflamação tecidual, ocasionada pelo desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias (Choy, 2012). Deformidades nos pés podem ocorrer em 92% destes indivíduos, ocasionando alterações nos padrões normais da marcha e diminuição da capacidade funcional (Balint et al., 2003; Haskett et al., 2004).

Estas características articulares somadas ao impacto sistêmico da doença levam a uma perda funcional progressiva e diminuição das atividades de vida diária. Em torno de 30% dos pacientes deixam de exercer suas atividades profissionais em três anos após o diagnóstico da doença, causando um efeito negativo na vida social e econômica do indivíduo (Sokka et al., 2008).

Outro fator que pode agravar este quadro, é o uso excessivo de corticoesteróides, o qual é recomendado nas fases de alta atividade da doença, com objetivo de rápida redução da dor e inflamação (Singh et al., 2016; Smolen et al., 2017). Um dos efeitos deletérios da corticoterapia a longo prazo é a atrofia muscular, através da ativação do sistema ubiquitina-proteassoma, o qual é considerado uma das principais vias de degradação muscular, mediada principalmente pelo aumento da expressão das enzimas atrogina-1 e "*muscle ring finger 1*" (MuRF-1) (Schakman et al., 2013). Em estudo recente, Lemmey (2018), observou diminuição da massa muscular em oito pacientes tratados com uma única dose de corticóide intramuscular,

sugerindo que, apesar da eficácia deste tratamento em diminuir os níveis inflamatórios, medidas alternativas poderiam ser administradas, com intuito de minimizar as perdas de força e funcionalidade em indivíduos com AR (Lemmey et al., 2018).

A perda de força muscular é comum em pacientes com AR, sendo esta, 25-50% menor quando comparada à indivíduos saudáveis na mesma idade, podendo esta redução de força chegar a 70% em pacientes com maior gravidade da doença, comprometendo ainda mais a condição física destes pacientes (Stenstrom e Minor, 2003). A inflamação crônica caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF alfa, é o provável mediador desta disfunção muscular, acelerando o catabolismo celular e alterando a relação síntese-degradação, contribuindo para instalação de um quadro acelerado de caquexia reumatoide (Walsmith e Roubenoff, 2002; Thomas, 2013; Masuko, 2014).

A atrofia muscular, juntamente com um péssimo estado nutricional e baixos níveis de atividade física contribuem para formação de um ciclo vicioso, levando a um quadro de sarcopenia reumatoide (Figura 2) (Roubenoff et al., 2002; Lundberg e Nader, 2008; Thomas, 2013) pois, mesmo em fases de inatividade da doença, fatores anabólicos para o músculo, como fator de crescimento I (IGF-1) encontram-se em níveis baixos (Lemmey et al., 2009).

Fonte: Lundberg e Nader, 2008

Figura 2. Ciclo vicioso do processo inflamatório e atrofia muscular, levando a incapacidade funcional em pacientes com AR (Adaptado de Lundberg e Nader, 2008)

A depleção protéica ocasionada pelo processo de perda de massa muscular, pode levar o paciente com AR à incapacidade de bloquear a instalação de doenças como cardiopatias isquêmicas, neoplasias e infecções, acarretando em um maior grau de morbidade e mortalidade (Walsmith e Roubenoff 2002; Kremers et al., 2004). Logo, a introdução de exercícios físicos, com atividades específicas de treinamento de força muscular, são necessárias para reverter ou minimizar os malefícios ocasionados por este processo de atrofia muscular.

O treinamento físico realizado em períodos mais prolongados e em alta intensidade parecem ser mais efetivos – quando comparados aos de baixa

intensidade – no aumento da capacidade aeróbica e da força muscular, sem que estes piorem os níveis de atividade da doença e a degeneração articular, tornando-se um tratamento eficaz e seguro (van den Ende et al., 1996; van den Ende et al., 2000; Munneke et al., 2005; de Jong et al., 2009; Cooney et al., 2011).

Strasser et. al. (2010) ao estudar por 6 meses pacientes submetidos à exercícios aeróbios e de força muscular de alta intensidade (~70% de 1RM) comparados com um grupo controle apenas com atividades recreacionais, observou melhora de 10% na capacidade cardio-respiratória e de 22% da força muscular no *leg-press*, além de diminuição significativa da dor e uma tendência de melhora da atividade da doença (Strasser et al., 2011).

Um estudo recente avaliou a eficácia de um programa de treinamento progressivo de força muscular de intensidade moderada (50-70% de 1RM), duas vezes por semana, durante 12 semanas. Os pacientes que sofreram a intervenção apresentaram melhora significativa sobre a força muscular nos membros superiores e inferiores, melhora da qualidade de vida e diminuição da dor, mesmo após 3 meses do término do protocolo. A capacidade funcional avaliada pelo HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), obteve melhora clínica e estatisticamente significativa (Lourenzi et al., 2017).

Outro possível benefício do exercício físico seria seu efeito anti-inflamatório pela produção de citocinas, chamadas de “miocinas”, as quais inibem os efeitos deletérios do TNF alfa, observado através da diminuição de articulações inflamadas e melhora na atividade da doença em pacientes submetidos a um programa de exercícios físicos (van den Ende et al., 1996; Brandt e Pedersen, 2010; Pedersen, 2011).

Um estudo realizado no Japão com mulheres idosas e sedentárias submetidas à treinamento resistido por 12 semanas, observou redução significativa dos níveis sanguíneos de proteína C-reativa (PCR), sendo este um importante marcador sanguíneo associado à inflamação. Foi encontrada também uma correlação inversa entre os níveis de PCR e TNF alfa com a circunferência muscular, sugerindo que o aumento da massa muscular está relacionado à redução da inflamação nestas mulheres (Ogawa et al., 2010).

Apesar da importância da prática de exercícios físicos, indivíduos com AR apresentam baixos níveis de atividade física, em torno de 20-30% menor do que indivíduos saudáveis (Pedersen e Saltin, 2006). A dor articular surge como o principal fator para o comportamento sedentário (Der Ananian et al., 2006; Wilcox et al., 2006), seguido pelo desconhecimento sobre tipo, frequência e a intensidade correta de qual exercício realizar, para que estes não causem danos à saúde (Lambert et al., 2000).

Van den Ende et. al. (2000), mostrou em um estudo com 64 pacientes com AR em atividade da doença, submetidos a TF de alta intensidade, que 52% dos pacientes, ajustaram suas cargas em função de dor ou fadiga. Estes dados sugerem que as altas cargas impostas pelo treinamento de alta intensidade, podem aumentar o estresse articular, tornando-se impraticável para alguns pacientes com AR (van den Ende et al., 2000).

Estes fatores acabam desencorajando estes indivíduos a iniciar ou estimulam os mesmos a interromperem de forma precoce a prática de exercícios, em especial os de treinamento de força de alta intensidade, levando-os a perda dos efeitos benéficos desta prática tanto no aspecto muscular quanto cardiovascular (Lemmey et al., 2012).

Como citado anteriormente, alguns estudos mostraram a segurança na realização de um treinamento de força de alta intensidade sobre a degeneração articular em pacientes com AR. Porém, dois estudos tiveram resultados similares ao analisarem o subgrupo de pacientes que realizaram o treino de alta intensidade e que já possuíam no "*baseline*" um maior dano articular. Jong et al. (2003) observou, apesar de não significativo, um aumento do dano articular nestes pacientes quando comparados com o grupo que realizou atividades leves (de Jong et al., 2003). Munneke et. al. (2005) mostrou aumento significativo do dano articular, além de menor melhora da capacidade funcional quando comparado com o grupo de pacientes que não possuíam acentuado dano articular no início do estudo (Munneke et al., 2005). Estes trabalhos nos levam a pensar que pacientes com maior tempo de doença e maior gravidade do dano articular necessitariam de estratégias alternativas para TF, levando à resultados funcionais mais eficazes e seguros.

Sabe-se que a intensidade do exercício é a base para a prescrição de programas de treinamento de força. As unidades motoras menores, que inervam fibras do tipo I, são recrutadas precocemente, mesmo em baixas intensidades de treinamento físico. Em contrapartida, as unidades motoras maiores, que inervam as fibras do tipo II, são ativadas somente em altas intensidades. Caso a intensidade do treino não seja alta o suficiente para ativar as unidades motoras maiores, elas não se beneficiarão plenamente dos efeitos do exercício físico, ficando mais suscetíveis à atrofia muscular (Kraemer et al. , 2002).

Portanto, o *American College of Sports Medicine* (ACSM. American College of Sports, 2009) sugere que o treinamento de força seja realizado entre

70-85% da força dinâmica máxima (1RM) para que o treinamento de força induza ganhos ótimos de força e massa muscular. Embora essa recomendação seja eficiente em sujeitos saudáveis, a mesma pode ser inexecutável em muitos pacientes com acometimentos musculares e articulares.

Dessa forma, em pacientes com AR, as limitações físicas inerentes à doença podem reduzir a capacidade de treinamento de força, minimizando os benefícios deste modelo de intervenção. Diante disso, a fim de reestabelecer o ganho de força muscular, a funcionalidade e a qualidade de vida em pacientes com AR, se fazem necessárias estratégias alternativas de exercício, capazes de promover as adaptações neuromusculares pertinentes.

3.5. Treinamento de força associado à restrição parcial do fluxo sanguíneo (TF-RFS)

O TF-RFS surgiu como uma alternativa promissora ao treinamento de força convencional. Desenvolvido na década de 60 por Yoshiaki Sato e, posteriormente patentado como “*KAATSU Training*” (Sato, 2005), este método consiste em um protocolo de TF convencional, porém realizado em baixas intensidades (*i.e.* 20-50% de 1RM), associado à restrição parcial do fluxo sanguíneo, a qual pode ser obtida através de tiras elásticas, torniquetes ou manguitos. Estes são colocados na região proximal dos músculos dos braços ou pernas do membro exercitado (Laurentino et al., 2008; Manini e Clark, 2009; Loenneke, Wilson et al. 2012), induzindo a restrição parcial do fluxo sanguíneo, ao qual se atribui os efeitos deste método de treinamento.

É interessante notar que o TF-RFS tem se mostrado efetivo ao proporcionar ganhos de força e hipertrofia semelhantes àqueles observados

em resposta ao TF de alta intensidade (*i.e.* $\geq 70-80\%$ de 1RM) sem a diminuição do fluxo (Takarada, Takazawa et al., 2000; Takarada, Sato et al. 2002; Takano et al., 2005; Karabulut et al., 2010; Laurentino et al., 2012; Libardi et al., 2015; Vechin et al., 2015; Bryk et al., 2016; Ferraz et al., 2018). A hipóxia local, obtida pela redução parcial do fluxo sanguíneo no músculo exercitado, proporciona um estresse metabólico muscular, sendo este o principal responsável em desencadear as respostas adaptativas ao TF-RFS, visto que as baixas cargas impostas por este modelo de treino, produzem baixos níveis de estresse mecânico ao sistema músculo-esquelético (Pearson e Hussain, 2015).

Com o objetivo de investigar o papel metabólico na resposta hipertrófica no TF-RFS, alguns estudos pioneiros observaram que este era similar aos encontrados em protocolos de TF convencionais. Por exemplo, Takarada et. al. 2000, encontraram aumentos semelhantes da concentração de lactato sistêmico após uma sessão aguda de TF-RFS (1 série x 20 repetições a 40% de 1-RM) em comparação ao TF convencional. Suga et. al. (2012) ao comparar protocolos de exercícios com restrição do fluxo sanguíneo (3 x 30 repetições; 20% de 1RM) e TF de alta intensidade (3 x 30 repetições; 65% de 1RM), também encontraram aumentos similares nos marcadores de estresse metabólico (Suga et al., 2012). Logo, a literatura parece corroborar com a suposição, que o estresse metabólico é um importante mecanismo primário responsável pelas respostas adaptativas ao TF-RFS, atuando de forma sinérgica e aditiva com o estresse mecânico.

Além dos fatores primários descritos acima, em especial o acúmulo de metabólitos durante o exercício, outros mecanismos secundários tentam explicar os ganhos de força e hipertrofia proporcionados pelo TF-RFS.

Um deles, apesar de controverso na literatura, seriam os aumentos expressivos na secreção de hormônios anabólicos sistêmicos, como o hormônio do crescimento (GH). Um estudo observou que após 15 minutos da aplicação de TF-RFS a 20% de 1RM em membros inferiores, houve um aumento na concentração do GH plasmático em aproximadamente 290 vezes da encontrada na condição pré exercício (Takarada, Nakamura et al., 2000). Estes dados são similares a outro estudo, o qual observou maiores aumentos nas concentrações de GH no grupo de TF-RFS (3 séries até a exaustão; 30% de 1RM) em comparação ao grupo de TF convencional (70% de 1RM) (Reeves et al., 2006). Em contrapartida, Karabulut et. al. (2013) não observaram aumentos significativos da concentração dos hormônios anabólicos após 6 semanas de TF-RFS (1 x 30 repetições seguidas de 2 x 15 repetições; 20% de 1RM) (Karabulut et al., 2013). Estes dados são semelhantes com estudos de TF de alta intensidade, os quais tem demonstrado que níveis elevados da concentração de hormônios anabólicos (GH, IGF 1 e testosterona) não aumentam a resposta da taxa de síntese proteica após sessão aguda de TF (West e Phillips, 2012) e também não apresentam modificações adaptativas (ganho de força e massa muscular) em caráter crônico (West et al., 2010). Logo, os efeitos da restrição do fluxo sanguíneo sobre a resposta hormonal parecem não elucidar adequadamente os mecanismos responsáveis pela efetividade do TF-RFS.

Desta forma, outros mecanismos foram propostos para elucidar a efetividade do TF-RFS. O TF de alta intensidade segue um padrão de recrutamento das unidades motoras, obedecendo o “princípio do tamanho”, onde as unidades motoras de menor calibre, as quais possuem baixo limiar de ativação e inervam as fibras do tipo I, são recrutadas primeiro. Com o aumento da intensidade do exercício e consequentemente, maior necessidade de produzir força, serão recrutadas as unidades motoras de maior calibre (fibras tipo II), as quais possuem alto limiar de ativação (Henneman, 1957). Porém, acredita-se que o TF-RFS não segue este princípio, devido a alteração no ambiente metabólico muscular, estimulando assim, os nervos aferentes tipo III e IV, os quais causam inibição do motoneurônio alfa, resultando em maior recrutamento de fibras do tipo II (Yasuda et al., 2010).

Realmente, a literatura nos mostra alguns estudos que observaram maior recrutamento das unidades motoras / frequência de disparo e ativação de fibras musculares de contração rápida, por meio de aumento do sinal eletromiográfico, após TF-RFS em comparação à protocolos de mesma intensidade sem a restrição do fluxo sanguíneo (Takarada, Sato et al., 2002; Yasuda et al., 2009; Loenneke, Fahs et al., 2011). Em concordância com estas suposições, um estudo observou picos de *splits* de fosfato inorgânico, o que indica maior recrutamento das fibras do tipo II, após uma sessão de TF-RFS (1 x 60 repetições; 20% de 1RM) em comparação a um protocolo de TF de mesma intensidade, porém sem restrição do fluxo sanguíneo (Suga et al., 2009). Podemos sugerir que o aumento do recrutamento de unidades motoras rápidas, ocorridas nos TF-RFS, são decorrentes do prejuízo da ressíntese dos compostos energéticos, devido a hipóxia local no músculo em questão. Assim,

a medida que as fibras do tipo I tornam-se fadigadas, é necessário aumentar o recrutamento das fibras do tipo II para sustentação da produção de força durante o exercício (Moritani et al., 1992; Takarada, Takazawa et al., 2000; Pincivero et al., 2006; Yasuda et al., 2010).

No TF de alta intensidade (>70-85% de 1RM), o processo de hipertrofia muscular, pode ser explicado em parte, pela síntese de proteínas musculares regulada pela atividade da via PI3K/Akt/mTOR/p70s6k e pela diminuição do processo de degradação (via fosforilação da via ubiquitina-proteossoma) (West et al., 2009; Fry et al., 2010). Alguns estudos na literatura verificaram esta possibilidade em protocolos com restrição parcial do fluxo sanguíneo. Fujita et al. (2007), mostraram que após uma sessão aguda de TF-RFS (1 x 30 repetições seguida de 3 x 15 repetições; 20% de 1RM) houve um aumento de 46% na síntese de proteína muscular. Este resultado foi decorrente do aumento na fosforilação da proteína p70s6K1, sendo que para a condição controle (20% de 1RM sem restrição do fluxo sanguíneo) não houve mudança significativa na síntese de proteína, sugerindo um aumento da tradução do mRNA que poderia estar envolvido no processo de hipertrofia a longo prazo (Fujita et al., 2007). Outro estudo, com protocolo semelhante (1 série x 30 repetições seguida de 3 séries x 15 repetições a 20% de 1-RM), observou aumentos da sinalização da via mTORC1 e da taxa de síntese protéica muscular após uma sessão de TF-RFS (Fry et al., 2010).

Em caminho contrário ao processo de crescimento muscular, destaca-se a via ubiquitina-proteossoma. Entre as principais enzimas envolvidas neste processo estão a atrogina-1 e a “muscle ring finger 1” (MuRF-1), as quais mostram-se aumentadas em músculos envolvidos em situações de atrofia

muscular (Baar et al., 2006). A ação desta via foi estudada em indivíduos submetidos a um protocolo de TF-RFS, onde observou-se três horas após o exercício, um aumento na expressão da proteína MuRF-1, porém sem aumentos expressivos da atrogina-1 (Drummond et al., 2008).

Somado aos mecanismos descritos anteriormente, a inibição da expressão de miostatina (MSTN), um gene regulatório do processo de crescimento muscular, o qual inibe a proliferação de células satélites, do número de mionúcleos e do tamanho da fibra muscular, parece sinalizar a favor do ganho de massa muscular (Pearson e Hussain, 2015). Alguns estudos foram realizados com intuito de investigar o comportamento destes genes em TF-RFS. Drummond et al. (2008) observaram diminuições da expressão de MSTN em seis indivíduos, após tres horas de uma sessão aguda de TF-RFS (Drummond et al., 2008). Laurentino et al. (2012) ratificam estes achados, encontrando a mesma diminuição de MSTN, em um protocolo de 8 semanas de TF-RFS (3 x 15 repetições; 20% de 1RM) com valores similares ao grupo que realizou TF de alta intensidade (80% de 1RM) (Laurentino et al., 2012). Estes resultados sugerem que o ganho de massa muscular em um TF-RFS esteja relacionado com a diminuição de reguladores negativos do processo de hipertrofia, explicando parcialmente, as respostas adaptativas para esse modelo de treinamento.

Outro possível mecanismo de ação do TF-RFS seria pela proliferação de células satélites. Estas são responsáveis pela regeneração do tecido muscular e possivelmente, estão envolvidas no aumento da massa muscular (Petrella et al., 2008). Alguns autores demonstraram aumentos da ativação, proliferação e diferenciação destas células após protocolos de TF-RFS, tanto de forma aguda

(Wernbom et al., 2013) quanto crônica (Nielsen et al., 2012), justificando parcialmente, o papel das células satélites na hipertrofia muscular após a utilização deste tipo de treinamento.

Considerando que os efeitos agudos da aplicação de um protocolo de TF-RFS nos mecanismos de síntese e degradação proteica são similares àqueles observados em um protocolo de TF de alta intensidade, alguns estudos investigaram as adaptações funcionais e fenotípicas decorrentes da aplicação destes modelos de intervenção em caráter crônico em indivíduos saudáveis (Kubo et al., 2006; Laurentino et al., 2012; Libardi et al., 2015; Vechin et al., 2015).

Kubo et al. (2006) pesquisaram os efeitos na força e área de secção transversa (AST) em duas estratégias distintas de TF: TF-RFS (20% de 1 RM) e TF de alta intensidade (80% de 1 RM). Ambos foram submetidos a protocolos de 12 semanas de extensão de joelhos. Após a intervenção, foram encontrados aumentos de força isométrica de 7,8% no grupo TF-RFS e de 16,8% no grupo TF alta intensidade. A AST do quadríceps aumentou 5,9% e 7,4%, no TF-RFS e TF de alta intensidade, respectivamente (Kubo et al., 2006).

Laurentino et al. (2012) investigaram os resultados com relação a força e massa muscular, após 8 semanas de intervenção. Os sujeitos foram divididos em três grupos: TF com cargas de baixa intensidade (20% de 1 RM), sem restrição do fluxo sanguíneo; TF-RFS (20% de 1 RM) e TF convencional com cargas de alta intensidade (80% de 1 RM). Após o treinamento, os ganhos de força foram de 20,7% no grupo TF baixa intensidade, 40,1% no TF-RFS e de 36,2% no TF de alta intensidade. O aumento da AST foi de 2,0% no TF de baixa intensidade, 6,3% no TF-RFS e 6,1% no TF de alta intensidade

(Laurentino et al., 2012). Estes estudos, demonstram que o TF-RFS pode ser uma estratégia alternativa na promoção do aumento tanto da força como da hipertrofia muscular, em indivíduos jovens e saudáveis.

Dois estudos recentes investigaram os possíveis ganhos de força e massa muscular em indivíduos idosos. Os estudos utilizaram protocolos semelhantes de exercícios para os membros inferiores (*i.e.*, TF-RFS: 20-30% de 1 RM x TF convencional: 70-80% de 1 RM x grupo controle), durante 12 semanas. Ambos encontraram aumentos significativos na força (~40%) e AST (~7%) nos grupos treinados em relação aos seus controles (Libardi et al., 2015; Vechin et al., 2015).

Uma recente revisão sistemática ratifica estes resultados citados anteriormente, mostrando que o TF-RFS é igualmente efetivo ao TF convencional, em relação ao ganhos de força e hipertrofia, independente da idade e da capacidade funcional do indivíduo, embora os autores sugiram que pessoas com limitações físicas seriam mais beneficiadas com o TF-RFS (Lixandrao et al., 2018).

Com objetivo de investigar estes possíveis ganhos de força e massa muscular, bem como, as consequências na funcionalidade e da qualidade de vida em populações doentes, alguns estudos em pacientes reumáticos foram realizados (Mattar et al., 2014; Bryk et al., 2016; Ferraz et al., 2018).

Um estudo coorte de 13 pacientes com dermatomiosite, avaliou a eficácia de um TF-RFS (30% de 1 RM) após 12 semanas. Foram observados aumentos da força muscular no leg-press (~20%), na cadeira extensora (~25%) e na AST (~5%), assim como, melhora nos testes funcionais e na qualidade de vida destes pacientes. Apesar do TF-RFS, se mostrar seguro e eficaz, a falta

de um grupo controle foi uma grande limitação deste estudo, pois o curso natural da doença pode ter influenciado nos resultados (Mattar et al., 2014).

Bryk et al (2016), estudaram 34 mulheres com osteoartrite (OA) de joelhos, durante seis semanas de TF-RFS (30% de 1 RM e pressão de oclusão de 200 mmHg) ou com TF convencional (70% de 1 RM). Ambos os grupos obtiveram ganhos similares de força muscular e melhora da capacidade funcional. De maneira interessante, o grupo treinado com restrição parcial do fluxo sanguíneo apresentou menos dor nos joelhos durante os exercícios de quadríceps, em comparação aos treinados de forma convencional (Bryk et al., 2016). Ferraz et al. (2018), também em pacientes com OA, mostraram ganhos similares entre os grupos (TF-RFS: 30% de 1 RM x TF convencional: 80% 1 RM), da força muscular no leg-press e cadeira extensora (~30%) e na AST (~7%). Melhora na funcionalidade e na qualidade de vida foram também semelhantes entre os grupos. No grupo treinado de forma convencional, quatro pacientes foram excluídos por dor induzida pelo exercício, fato este, não encontrado no grupo TF-RFS (Ferraz et al., 2018). Estes estudos nos sugerem que o TF de alta intensidade pode ser impraticável em indivíduos com alguma limitação física, em função das altas cargas, as quais podem levar a um aumento do estresse nas articulações, ocasionando mais dor e interrupção dos exercícios, levando a perda dos benefícios que o TF pode proporcionar.

Diante do potencial terapêutico dessa intervenção, torna-se importante estudar a aplicabilidade do TF associado a restrição parcial do fluxo sanguíneo em pacientes com artrite reumatoide, proporcionando um aumento da condição muscular, da capacidade funcional e da qualidade de vida desta população.

3.5.1. Segurança na utilização da restrição parcial do fluxo sanguíneo (TF-RFS)

O TF-RFS foi desenvolvido há quase 60 anos, porém sua utilização de forma mais abrangente é relativamente recente. O fato de induzir uma isquemia parcial e localizada do fluxo sanguíneo na região a ser treinada, gerou diversos questionamentos com relação a segurança desta técnica com relação ao impacto que esta produziria na saúde das pessoas. Com objetivo de avaliar a segurança desta modalidade de treinamento, alguns estudos foram realizados para verificar as respostas hemodinâmicas, de inflamação, presença de dano muscular e desconforto após a realização desta intervenção. (Madaramé et al., 2010; Loenneke et al., 2014; Yasuda et al., 2014; Neto et al., 2017).

Madaramé et al. (2010), analisaram as respostas de marcadores pró-trombóticos em pacientes saudáveis submetidos a uma sessão aguda de exercício no *leg-press* (30% de 1-RM) com e sem restrição parcial do fluxo sanguíneo. As amostras de sangue foram analisadas antes e após 10 minutos, 1, 4 e 24 horas de cada sessão de exercício. Em ambas as situações, não foram encontrados marcadores pró-trombóticos, sugerindo a não ativação do sistema de coagulação sanguínea pelo TF-RFS nestes indivíduos (Madaramé et al., 2010).

Um estudo observou o comportamento da função arterial em idosos submetidos a TF-RFS (20-30% de 1RM) na cadeira extensora e *leg-press*, e foram comparados à um grupo controle sem treinamento. Um teste de rigidez arterial (*cardio-ankle vascular index* - CAVI) foi realizado antes e após o protocolo de exercício, o qual não mostrou diferenças entre os dois grupos,

sugerindo que o exercício realizado com a restrição do fluxo sanguíneo não afeta de forma negativa a função arterial em idosos (Yasuda et al., 2014).

Ainda com relação as respostas hemodinâmicas produzidas pelo TF-RFS, uma recente revisão sistemática avaliou o comportamento da pressão sanguínea, frequência cardíaca e duplo produto, em indivíduos submetidos à treinamentos de força de alta e baixa intensidade, com e sem restrição do fluxo sanguíneo. Dos 1.112 artigos encontrados, 21 satisfizeram os critérios de inclusão propostos. As evidências mostraram que o TF-RFS apresentava um aumento destas variáveis quando comparadas à um treinamento de baixa intensidade sem oclusão vascular, porém similares aos encontrados nos treinos convencionais de alta intensidade. Os autores concluem que o TF-RFS é uma modalidade segura e viável para utilização em populações especiais, como idosos e pacientes cardíacos (Neto et al., 2017).

Loenneke et al. (2014) com o intuito de elucidar possíveis dúvidas relacionadas a parâmetros de danos musculares e marcadores inflamatórios, realizou uma revisão crítica da literatura, analisando estudos que utilizavam o TF-RFS e relacionavam com a incidência de dor muscular tardia, persistência de edema, perda de função e aumento dos níveis de biomarcadores, como creatina-quinase, proteína C-reativa, entre outros. As evidências mostram que o TF-RFS produz mínimo ou nenhum dano muscular aos sujeitos, pois não observou-se perda de função muscular e edema prolongado após o treino. Os níveis de dor muscular foram semelhantes a um treino de baixa intensidade sem restrição do fluxo sanguíneo e não houve elevação dos biomarcadores sanguíneos (Loenneke et al., 2014).

Um aspecto importante para realização do TF-RFS é a intensidade da pressão aplicada no manguito para que se obtenha apenas a oclusão parcial do fluxo sanguíneo, evitando-se assim qualquer evento cardiovascular adverso. Jesse et al. (2016) sugere que a pressão de oclusão deva ser estabelecida de forma individualizada, pois níveis pressóricos incorretos poderiam levar à oclusão arterial total ou a níveis insignificantes de redução do fluxo sanguíneo, ambos levando ou a um dano cardiovascular ou a ineficiência do TF-RFS (Jesse et al., 2016). Estudos recentes ratificam esta hipótese, visto que pressões relativamente altas não parecem ser mais efetivas que pressões mais baixas, em relação ao ganho de força e massa muscular (Lixandrao et al., 2015; Loenneke et al., 2015; Counts et al., 2016).

Logo, a utilização de TF-RFS, deve ser aplicado por uma equipe treinada e experiente, para que este tipo de treinamento não ofereça riscos à saúde dos indivíduos submetidos a mesma, tornando-se uma intervenção não farmacológica segura e interessante aos pacientes com AR, principalmente os mais graves, pois em função de maiores limitações físicas, não conseguiriam suportar um treinamento de força convencional de alta intensidade, sendo em teoria, um modelo de tratamento capaz de induzir adaptações funcionais e morfológicas de grande interesse para esta população.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Pacientes

Foram selecionadas 48 pacientes do ambulatório de artrite reumatoide da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico de AR, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR-1987) (Arnett, 1988);
- Pacientes em remissão ou em atividade da doença, calculado através do *Disease Activity Score 28* (DAS-28) (Prevoo et al., 1995);
- Sexo feminino, com idade entre 45 e 70 anos, pós-menopausa e que não estavam fazendo terapia de reposição hormonal;
- Valores normais de creatinina (0,50 a 0,90 mg/dL);
- Dose de prednisona menor ou igual a 5 mg;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de Exclusão:

- Pacientes que estavam em uso de medicação biológica ou que usaram há pelo menos seis meses antes do início do estudo;
- Diagnóstico de insuficiência renal registrado em prontuário;
- Desnutrição (índice de massa corporal (IMC) menor que 20 kg/m²);
- Diagnóstico de hipertensão grave ou não-controlada registrado em prontuário;
- Presença de arritmias não-controladas;

- Diagnóstico de anemia, pacientes com hemoglobina menor ou igual a 10 mg/dL (avaliada com antecedência máxima de dois meses do início da participação);
- Diagnóstico concomitante de fibromialgia registrado em prontuário;
- Alguma limitação física que comprometa a realização dos exercícios (classe funcional 3 e 4);
- Amplitude articular de movimento menor que 60° de flexão do joelho;
- Distúrbios cognitivos ou neurológicos registrados em prontuário.

4.2. Protocolo experimental

Foi realizado um ensaio clínico randomizado registrado na base de dados do *Clinicaltrials.gov* (NCT01483157). Antes de participarem da intervenção, os sujeitos passaram por uma triagem inicial para verificar os critérios de elegibilidade. Os que se adequaram aos critérios de inclusão foram convidados mais uma vez, quando foram esclarecidos sobre todos os detalhes do projeto. Depois de assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do HC-FMUSP sob o registro: 0179/11, as participantes foram divididas em tercís de acordo com o ranqueamento com os valores obtidos pelo teste de força dinâmica máxima (1-RM) no *leg-press*. Nos tercís, as pacientes foram distribuídas de forma aleatória em três grupos ($n=16$ em cada grupo): treinamento de força de alta intensidade (TFA), treinamento de força de baixa intensidade associado à restrição parcial do fluxo sanguíneo (TF-RFS) e um grupo controle sem treinamento (GC).

Os grupos TFA e TF-RFS receberam TF duas vezes por semana, com duração de aproximadamente 30 minutos por sessão, durante 12 semanas consecutivas, bem como acompanhamento médico durante todo o período.

Antes de cada sessão de exercícios, as pacientes eram avaliadas pelo responsável do projeto para a detecção de possíveis condições que poderiam impedir a prática de exercícios naquele momento.

Todas as pacientes passaram por avaliações que incluíram: avaliação clínica, teste ergoespiométrico (apenas no momento inicial do estudo) para avaliação da resposta cardiovascular ao esforço físico e caracterização do estado inicial da capacidade aeróbia dos grupos, avaliação do nível de atividade física por acelerometria (apenas no momento inicial do estudo). Os testes funcionais, teste de força muscular (teste de 1 RM), medida da área da secção transversa (AST) do músculo quadríceps, questionários de qualidade de vida (SF-36), avaliação de dor (EVA) foram realizados no período basal e após as doze semanas de intervenção (Figura 3).

Figura 3. Desenho experimental do estudo, ilustrando a sequência de procedimentos de testes, avaliações e período de treinamento

4.3. Métodos de Avaliação

4.3.1. Avaliação Clínica

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente antes do início do programa de exercícios e após 12 semanas, no ambulatório de artrite reumatoide da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP, onde foi verificado o nível de atividade da doença (DAS-28) por um médico reumatologista habilitado a realização do mesmo, seguindo as seguintes variáveis: número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas (variando de 0-28), exame de velocidade de hemossedimentação (VHS), escala visual analógica para dor e estado geral do paciente (Prevoo et al., 1995).

4.3.2. Avaliação da força muscular:

- **Extensão dos joelhos e *Leg-press*:**

A força dinâmica foi avaliada por teste de uma repetição máxima (1RM) (Brown e Weir, 2001) no exercício de *leg-press* e na cadeira extensora. Para o teste na cadeira extensora, a paciente foi posicionada no aparelho, fazendo as regulagens necessárias, evitando assim o uso de movimentos adicionais. Um aquecimento específico prévio foi realizado. Na primeira série de aquecimento específico, as pacientes realizaram cinco repetições de extensões dos joelhos, com 50% da carga estimada para 1RM. Na segunda, três repetições, com 70% da carga estimada para 1RM. Entre as séries de aquecimento foi respeitado um intervalo de dois minutos. Entre o final do aquecimento específico e o início do teste houve um período de descanso de três minutos. As pacientes realizaram então, uma extensão completa dos joelhos, iniciando o movimento com 90° de flexão e retornando posteriormente, à posição inicial. O peso foi

progressivamente adicionado até que a carga máxima seja alcançada em não mais que cinco tentativas, com intervalos de três minutos entre elas. Durante a realização do teste de 1RM, foi dado a paciente encorajamento verbal. A maior carga alcançada durante as tentativas foi considerada como valor de 1RM. Para o *leg-press*, o procedimento se repetiu, contudo, o sujeito foi posicionado no aparelho assumindo como posição final, angulações entre 90 e 100° de flexão na articulação do joelho. Foram realizadas 3 sessões de familiarização antes do teste propriamente dito, a fim de se garantir a confiabilidade dos resultados (Roschel et al., 2011). Os coeficientes de variação (CV) nos testes de 1 RM para extensão dos joelhos e *leg-press* foram, respectivamente, 4,05 e 4,04.

- **Hand Grip:**

A força isométrica dos membros superiores foi avaliada por teste de preensão manual (*Hand Grip*) (Kaminsky 2010). As pacientes foram posicionadas em pé segurando o dinamômetro ao lado do corpo (TKK 5101; Takei, Tóquio, Japão) com a mão dominante e realizaram três tentativas máximas de cinco segundos com um minuto de intervalo entre elas, sendo registrado o melhor resultado. Uma sessão de familiarização foi realizada antes do teste propriamente dito. O CV das medidas deste teste foi de 3,68.

4.3.3. Medida da área de secção transversa muscular:

Para obter a área de secção transversa (AST) muscular da coxa, foi realizada imagem por tomografia computadorizada (TC), realizada no Instituto de Radiologia do HC-FMUSP. Os sujeitos foram colocados no aparelho de TC

(Brilliance CT, 64-slice, Philips Medical System Technologies LTD, Matam Building 34, Haifa, Israel) na posição supina com os membros inferiores estendidos. Uma bandagem sobre as pernas foi utilizada, com o intuito de evitar movimentação dos membros inferiores durante o estudo. Uma visualização inicial dos membros inferiores foi feita para determinar a distância entre o trocanter maior do fêmur e o epicôndilo lateral da tíbia em um ângulo de 0°. Essa imagem serviu de referência para a medida dos cortes proximal, medial e distal de ambas as coxas dos sujeitos. A AST do músculo quadríceps femoral foi determinada usando planimetria computadorizada através de um software de análise de imagens Isite PACS 4.1 (Philips Healthcare Informatics, 4100 East Third Ave., Suite 101 Foster City, CA, USA). Foi adotada como medida da AST o corte medial do quadríceps femoral (ponto médio da distância entre o trocanter maior do fêmur e o epicôndilo lateral da tíbia). A medida do contorno da AST do corte medial foi repetida três vezes e a média dos valores da perna dominante dos sujeitos foi usada para análise dos dados. As medidas da AST ocorreram uma semana antes do período de familiarização e 48 horas após o término do período de treinamento (Laurentino et.al., 2008). As medidas foram realizadas pelo mesmo radiologista, o qual não tinha conhecimento ao tratamento feito pelas pacientes. O CV entre as três medidas do corte medial foi de 0,61.

Figura 4. Imagens geradas pelo software de análise da tomografia computadorizada para a determinação da área de secção transversa músculo quadríceps femoral. A: Corte frontal da região dos membros inferiores com as medidas de localização do ponto de corte da secção transversa; B: Corte transverso da coxa com o músculo quadríceps femoral selecionado para a realização da medida de área

4.3.4. Testes funcionais:

Para avaliar o impacto do ganho de força muscular em atividades diárias do paciente, foram usados os seguintes testes:

- “*Timed-stands test*” (TST) (Newcomer et al., 1993): foi mensurada a quantidade de vezes que o paciente conseguiu levantar e sentar de uma cadeira (~45 cm de altura), sem auxílio das mãos, em um tempo de 30 segundos. Foram realizadas tres tentativas, com um minuto de intervalo entre elas, sendo registrado o melhor resultado (Figura 5). Uma sessão de

familiarização foi realizada antes da avaliação propriamente dita. O coeficiente de variação (CV) das medidas do teste foi 6,63.

Fonte: Madhushri P, 2016

Figura 5. Ilustração do procedimento do teste funcional *“Timed-stands”* (Adaptado de Madhushri P, 2016)

- *“Timed up-and-go”* (TUG) (Podsiadlo e Richardson, 1991): foi mensurado o tempo necessário para que o paciente se levante de uma cadeira (~45 cm de altura), ande três metros e retorne para a cadeira. Foram realizadas tres tentativas, com um minuto de intervalo entre elas, sendo registrado o melhor resultado (Figura 6). Uma sessão de familiarização foi realizada antes da avaliação propriamente dita. O CV das medidas do teste foi 3,80.

Fonte: Madhushri P, 2016

Figura 6. Ilustração do procedimento do teste funcional “*Timed up-and-go*” (Adaptado de Madhushri P, 2016)

- “*Health Assessment Questionnaire*” (HAQ): um questionário auto-aplicativo contendo 20 perguntas do cotidiano do paciente, divididas em oito domínios, avaliando aspectos funcionais específicos para pacientes com AR. A pontuação varia de zero a três, onde escores altos indicam piores resultados (Anexo 1). Este instrumento de avaliação já foi traduzido para língua portuguesa (Ferraz et al., 1990).

4.3.5. Avaliação da Qualidade de vida e Dor:

O questionário SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*) é um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida. O questionário é composto por 36 itens que avaliam os seguintes domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (Anexo II). Sua pontuação varia de zero a 100, onde escores mais altos indicam melhores condições de saúde. Este instrumento sofreu processo de validação e

adaptação cultural para a língua portuguesa em pacientes com artrite reumatóide (Ciconelli, 1999).

A Escala Visual Analógica (EVA) é uma escala unidimensional fácil de usar, que não requer habilidades verbais ou de leitura e versátil para se usar em situações diversas. A EVA é uma escala visual, com pontuação variando de zero a 10, onde zero indica ausência de dor e 10 indica uma dor insuportável (Price et al., 1994).

4.3.6. Avaliação no nível de atividade física:

O nível de atividade física dos pacientes foi medido através do uso de um acelerômetro triaxial (Actigraph GT3X, Actigraph, Pensacola, FL, USA). A orientação quanto ao tempo de uso do acelerômetro foi de oito dias, sendo necessário o mínimo de 4 dias válidos (tempo válido de registro maior do que 10 horas por dia) para que a avaliação fosse considerada satisfatória. Antes da utilização do acelerômetro, os pacientes assinaram um termo de responsabilidade assegurando a devolução do aparelho e receberam as instruções para o uso do mesmo. Durante os sete dias, o acelerômetro ficou posicionado por meio de uma cinta elástica na altura da crista ilíaca e na linha axilar direita. O acelerômetro só poderia ser retirado enquanto o paciente estivesse dormindo ou durante atividades aquáticas (ex.: banho e piscina). Adicionalmente, as voluntárias preencheram um diário de uso do aparelho.

Os dados coletados foram descarregados no computador através de um software específico. Os sinais coletados pelo aparelho foram convertidos para “counts” de atividade, os quais foram registrados a cada 60 segundos, para a descrição e análise. Foram reportados os seguintes dados: 1) o tempo gasto

por dia (razão entre o tempo total pelo número de dias em que o aparelho foi utilizado) em atividades sedentárias, leves, moderadas, vigorosas e moderadas a vigorosas (soma do tempo gasto em atividades moderadas e em atividades vigorosas); 2) a porcentagem do tempo gasto em cada atividade por dia (razão entre o tempo gasto em cada atividade pelo tempo total de uso do aparelho por dia, multiplicado por 100); 3) o tempo de uso por dia (razão entre o tempo de utilização total pelo número de dias em que o aparelho foi utilizado). Para isto foram utilizados pontos de cortes (*cut points*) no próprio software, sendo eles: 0 a 99 *counts* – atividade sedentária, 100 a 1951 *counts* – atividade leve, 1952 a 5724 *counts* – atividade moderada, 5752 a 9498 *counts* – atividade vigorosa e valores maiores do que 9499 *counts* – atividade muito vigorosa (Freedson et al., 1998). Um maior valor de magnitude dos vetores representa um maior nível de atividade física, assim como um maior tempo gasto em atividades moderadas à vigorosas, enquanto que um grande tempo gasto em atividades sedentárias representa um menor nível de atividade física. Embora a orientação do tempo de uso do aparelho ter sido oito dias, o mesmo foi utilizado em média por sete dias pelas pacientes, porém apenas os primeiros quatro dias válidos foram utilizados para análise.

4.4. Treinamento de Força

4.4.1. Protocolo para determinação da pressão de oclusão vascular de treinamento

A determinação da pressão de oclusão vascular (mmHg), para o grupo TF-RFS, foi feita com a utilização de um esfigmomanômetro de pressão sanguínea e de um aparelho *doppler* vascular (DV-600, Marted, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil). Os sujeitos permaneceram deitados em decúbito dorsal e o

esfigmomanômetro (18 cm de largura x 80 cm de comprimento) foi colocado na região inguinal da coxa e inflado até o ponto em que o pulso auscultatório da artéria tibial fosse interrompido (Laurentino et al., 2008). A pressão necessária para ocluir totalmente o fluxo sanguíneo foi em média $155,6 \pm 20,9$ mmHg. A pressão utilizada para treinamento foi 70% da pressão de oclusão total, a qual foi em média $108,9 \pm 14,6$ mmHg.

4.4.2. Protocolo de Treinamento

O treinamento de força muscular compreendeu exercícios para membros inferiores (cadeira extensora e *leg-press*) com intensidade correspondente a 70% de 1RM no grupo TFA e a 30% de 1RM no grupo TF-RFS, em uma frequência de duas sessões por semana durante 12 semanas para ambos os grupos. Nas primeiras duas sessões de treinamento, os dois grupos realizaram quatro séries de 15 repetições, onde o grupo TFA utilizou a carga de 50% de 1-RM e o grupo TF-RFS 20% de 1-RM. Todos os grupos obedeceram a um intervalo de 60 segundos entre as séries. Após esse período, o treinamento foi alterado para quatro séries de 8-10 repetições para o grupo TFA e quatro séries de 15 repetições para o grupo TF-RFS. A partir da décima sessão, todos os grupos passaram a realizar cinco séries de exercícios, as quais foram mantidas até o final do estudo. A intensidade do treinamento foi ajustada a cada quatro semanas de acordo com a evolução no nível de força individual, a partir do teste de 1 RM (Tabela 1).

Tabela 1. Protocolos dos treinamentos de força muscular

Sessões	Grupo	Nº séries	Nº repetições	% oclusão	% 1-RM
1 e 2	TFA	4	15	x	50
	TF-RFS	4	15	50	20
3 a 8	TFA	4	10	x	70
	TF-RFS	4	15	70	30
9	TFA	Teste de Força Muscular			
	TF-RFS	Teste de Força Muscular			
10 a 17	TFA	5	10	x	70
	TF-RFS	5	15	70	30
18	TFA	Teste de Força Muscular			
	TF-RFS	Teste de Força Muscular			
19 a 24	TFA	5	10	x	70
	TF-RFS	5	15	70	30

TFA: treinamento de força de alta intensidade; TF-RFS: treinamento de força com restrição parcial do fluxo sanguíneo; % oclusão: percentual da restrição total do fluxo sanguíneo; % 1 RM: percentual de uma repetição máxima

Para os sujeitos do grupo TF-RFS um esfigmomanômetro foi colocado próximo à prega inguinal em ambas as coxas. O esfigmomanômetro foi inflado até uma pressão correspondente a 70% da pressão de oclusão total do fluxo sanguíneo da perna. A pressão de oclusão foi mantida durante toda a sessão de exercício, inclusive nos intervalos de descanso e liberada somente ao final da mesma.

As sessões de treinamento ocorreram sempre sob a supervisão de um dos membros da equipe de pesquisa com formação em Educação Física ou Fisioterapia, no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE, HC-FMUSP). Antes de iniciarem o programa de treinamento físico propriamente dito, os sujeitos realizaram três sessões de familiarização ao

protocolo de exercícios. O grupo controle não foi submetido a qualquer tipo de treinamento físico, o qual foi oferecido a estas pacientes apenas após as avaliações finais.

Para verificar a aderência das voluntárias ao treinamento e possíveis eventos adversos, uma lista de presença e um relatório foi preenchido a cada sessão de treino realizada.

4.5. Cálculo da Amostra

O número amostral ideal que a análise retornou foi de 10 pacientes por grupo. O cálculo da amostra foi determinado com auxílio do software G-Power-Versão 3.1.2. Foi realizada uma análise do número amostral *a priori*, assumindo um poder ($1 - \text{erro } \beta$) de 0,8 e assumindo erro α de 0,05. O cálculo foi baseado assumindo um teste F com análise de variância por medidas repetidas e interações intra e inter-grupos. O tamanho do efeito utilizado no cálculo foi baseado em meta-análise previamente publicada (Loenneke, Wilson et al., 2012), que encontraram valores de 0,58 para a melhora da força muscular no TF-RFS.

4.6. Análises estatísticas

Os dados foram inicialmente testados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparar o efeito dos diferentes protocolos de treinamento de força nas variáveis dependentes, foram utilizados modelos mistos (*mixed model*) tendo tempo (2 níveis: momentos pré e pós) e tratamento (3 níveis: grupos TFA, TF-RFS e GC) como fatores fixos e os sujeitos como fator aleatório. Em caso de valores de F significantes, foi realizado teste *post-*

hoc com ajuste de Tukey para múltiplas comparações. Para verificar a homogeneidade dos grupos, a comparação dos valores de 1-RM pré-intervenção, após a divisão dos grupos, foi utilizada ANOVA *one-way* para amostras independentes. O mesmo procedimento foi adotado para os testes de funcionalidade e medida da área de secção transversa. Para análise da dor, nível de atividade da doença e os questionários (SF-36 e HAQ) foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Para comparar as mudanças nos questionários (SF-36 e HAQ), pré e pós intervenção com exercícios foi utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon. Para verificar as possíveis diferenças entre os grupos na proporção dos pacientes em relação as características clínicas (e.g., fator reumatóide, medicações e comorbidades) foi utilizado o teste exato de Fisher's.

O delta médio de mudança dos valores absolutos (Δ) foi obtido subtraindo a média dos grupos nas variáveis dependentes pré ($M_{pré}$) da média pós ($M_{pós}$): $\Delta = M_{pós} - M_{pré}$.

O percentual de mudança (%) do momento pré para o pós treinamento nos grupos foi calculado seguindo a equação: $\% \text{ Mudança} = \Delta / M_{pré} \times 100$.

Para determinar a magnitude dos efeitos de tempo observados foi calculado o tamanho do efeito (TE) nos três grupos. O TE foi obtido através do cálculo d de *Cohen* ajustado para amostras pequenas ($\hat{g}$ de *Hedges*). TE foram classificados como pequeno ($TE \leq 0,49$), médio (TE entre 0,50-0,79) e grande ($TE \geq 0,80$).

Para determinar possíveis associações entre as mudanças induzidas pelo treinamento nos testes de 1-RM e área de secção transversa do

quadríceps com as variáveis clínicas (funcionalidade, dor e qualidade de vida) foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Por fim, o nível de significância adotado para se rejeitar a hipótese nula foi de $p < 0,05$. Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP). A análise estatística foi realizada no programa SAS 9.3 (SAS® Institute Inc., Cary, NC, USA) e SPSS Statistics 17.0 para Windows.

5. RESULTADOS

5.1. Amostra

A Figura 7 ilustra o diagrama *Consort*, mostrando as etapas do estudo, desde o recrutamento até a análise final dos indivíduos estudados. Após triagem inicial, 48 pacientes foram randomizados e divididos em 3 grupos. Todos realizaram as avaliações pré-treinamento, porém, um paciente de cada grupo não realizou as avaliações finais. No entanto, realizamos análises por intenção de tratamento, logo todos os pacientes foram incluídos.

Figura 7. Fluxograma das pacientes com AR incluídas no estudo.

TFA: grupo treinamento de força de alta intensidade; TF-RFS: grupo treinamento de força com restrição parcial do fluxo sanguíneo; GC: grupo controle, sem treinamento

Na Tabela 2 são apresentadas as características antropométricas, demográficas e clínicas das participantes dos três grupos no momento inicial do estudo, onde constatou-se ausência de diferenças significantes ($p>0,05$), com exceção para o nível de dor avaliada pela escala visual analógica (EVA), mostrando que as pacientes do grupo TF-RFS, tinham ligeiramente mais dor ($p = 0,018$).

Tabela 2. Características das pacientes por grupo no momento inicial do estudo. Dados expressos em média $\pm$ desvio padrão.

Variáveis	Grupos			P
	TFA (n=16)	TF-RFS (n=16)	CG (n=16)	
Idade (anos)	58,0 $\pm$ 6,6	59,6 $\pm$ 3,9	58,1 $\pm$ 5,9	0,860
Peso (kg)	62,1 $\pm$ 15,8	64,9 $\pm$ 10,4	63,9 $\pm$ 10,7	0,792
Altura (cm)	157,8 $\pm$ 8,5	153,9 $\pm$ 6,4	154,0 $\pm$ 9,1	1,000
IMC (kg/m ²)	24,7 $\pm$ 4,7	27,4 $\pm$ 4,0	26,9 $\pm$ 3,7	0,228
Força Muscular (1-RM)				
Leg press (kg)	113,6 $\pm$ 37,9	111,5 $\pm$ 28,9	112,8 $\pm$ 33,8	0,985
Cadeira extensora (kg)	35,2 $\pm$ 12,4	30,6 $\pm$ 10,2	33,9 $\pm$ 12,9	0,534
Características da Doença				
Duração (anos)	15,6 $\pm$ 10,39	19,0 $\pm$ 10,5	12,8 $\pm$ 7,4	0,200
Nível de atividade (DAS-28)	2,76 $\pm$ 0,79	2,72 $\pm$ 1,0	2,66 $\pm$ 0,8	0,819
Dor - EVA (cm)	3,3 $\pm$ 2,52	4,8 $\pm$ 2,01	2,7 $\pm$ 1,6	0,018*
HAQ	0,38 $\pm$ 0,46	0,36 $\pm$ 0,38	0,38 $\pm$ 0,45	0,946
Presença de FR positivo - n(%)	14 (87,5)	14 (87,5)	14 (87,5)	1,000
Medicações - n (%)				
DMCD	16 (100)	16 (100)	16 (100)	NA
Prednisona	10 (62,5)	13 (81,5)	12 (75,0)	0,477
AINH	9 (56,2)	10 (62,5)	10 (62,5)	0,957
Comorbidades - n (%)				
Fumantes	4 (25,0)	3 (18,7)	5 (31,2)	0,893
Hipertensão	6 (37,5)	7 (43,7)	5 (31,2)	0,703
Dislipidemia	3 (18,7)	4 (25,0)	2 (12,5)	0,869
Diabetes	1 (6,2)	0 (0,0)	3 (18,7)	0,385
Osteoporose	4 (25,0)	4 (25,0)	8 (50,0)	0,487

TFA: grupo treinamento de força de alta intensidade; TF-RFS: grupo treinamento de força com restrição parcial do fluxo sanguíneo; GC: grupo controle; IMC: índice de massa corpórea; DAS: *disease activity score*; EVA: escala visual analógica; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; FR: fator reumatoide; DMCD: drogas modificadoras do curso da doença; AINH: anti-inflamatórios não-hormonais; * $p < 0,05$.

O nível de atividade física, medido com acelerômetro, foi avaliado no momento inicial do estudo, onde constatou-se ausência de diferenças significantes entre os três grupos ($p>0,05$), evidenciando-se a predominância do padrão sedentário nesta população (Tabela 3).

Tabela 3. Características cardiopulmonares e do nível de atividade física das pacientes nos três grupos, no momento inicial do estudo. Dados expressos em média $\pm$ desvio padrão.

Variáveis	Grupos			P
	TFA (n=16)	TF-RFS (n=16)	CG (n=16)	
Dados Cardiopulmonares				
VO2 relativo (ml/kg.min)	21,5 ± 5,3	20,4 ± 4,6	22,0 ± 4,4	0,616
VO2 absoluto (l/min)	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3	0,713
FC final (bpm)	158,5 ± 14,7	157,6 ± 13,2	150,9 ± 21,8	0,377
Nível de atividade física				
	TFA (n=15)	TF-RFS (n=15)	CG (n=14)	
Sedentário (min/dia)	495,5 ± 93,1	702,6 ± 246,1	637,2 ± 263,0	0,100
Sedentário (%/dia)	56,1 ± 8,3	66,3 ± 12,8	60,1 ± 14,4	0,097
Leve (min/dia)	368,4 ± 76,7	317,9 ± 98,0	365,7 ± 96,5	0,186
Leve (%/dia)	42,0 ± 8,3	32,1 ± 12,4	37,8 ± 14,2	0,082
Moderado-Vigoroso (min/dia)	16,4 ± 14,1	16,8 ± 13,8	21,4 ± 15,2	0,533
Moderado-Vigoroso (%/dia)	1,9 ± 1,6	1,7 ± 1,4	2,1 ± 1,6	0,681
Tempo de uso (min/dia)	880,1 ± 93,3	1037,3 ± 197,5	1024,3 ± 189,9	0,066
Dias de uso	6,7 ± 1,0	7,4 ± 0,6	6,9 ± 1,1	0,091

TFA: grupo treinamento de força de alta intensidade; TF-RFS: grupo treinamento de força com restrição parcial do fluxo sanguíneo; GC: grupo controle; VO2: volume de oxigênio; FC: frequência cardíaca.

5.2. Força máxima

5.2.1 Leg-press e Extensora

Quando comparados no momento inicial do estudo, os grupos TFA, TF-RFS e GC não apresentaram diferenças significantes para os valores de 1-RM no *leg-press* ($p=0,985$) e na extensão de joelhos ($p=0,534$). Na comparação do momento inicial (Pré) com o momento final do estudo (Pós), apenas os grupos TFA e TF-RFS apresentaram aumentos significativos no desempenho tanto do *leg-press* (TFA: +24,2%, TE = 0,47, $p<0,0001$; TF-RFS: +22,8%, TE = 0,65, $p<0,0001$) quanto na extensão de joelhos (TFA: +23,8%, TE = 0,43, $p<0,0001$; TF-RFS: +19,7%, TE = 0,40, $p<0,0001$), enquanto o grupo GC não mostrou alteração significativa nestes parâmetros (*leg-press*: -1,1%, TE = -0,03, $p=0,988$; extensão de joelhos: +0,4%, TE = 0,01, $p=1,000$). A análise dos deltas de mudança nos valores absolutos de 1-RM revelou que os grupos TFA e TF-RFS tiveram aumentos significativamente maiores do que o grupo GC no *leg-press* (TFA: $p<0,0001$ e TF-RFS: $p<0,0001$) e na extensão de joelho (TFA: $p<0,0001$ e TF-RFS: $p<0,0008$). Não foram encontradas diferenças significantes entre o TFA e o TF-RFS ($p>0,05$), indicando um efeito similar entre as modalidades de treinos. As Figuras 8 e 9 ilustram os dados de 1-RM nos exercícios de *leg-press* e extensão de joelhos.

Figura 8. (A) Valores de força dinâmica máxima (1-RM) nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$) no *leg-press*; * $p<0,05$ PRÉ vs. PÓS; (B) valores dos deltas (mudanças pós – pré) nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$) para o *leg-press*; # $p<0,05$ quando comparado com GC.

Figura 9. (C) Valores de força dinâmica máxima (1-RM) nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$) na extensão dos joelhos; * $p<0,05$ PRÉ vs. PÓS; (D) valores dos deltas (mudanças pós – pré) nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$) para a extensão dos joelhos; # $p<0,05$ quando comparado com GC.

5.2.2 Hand grip

Os grupos TFA, TF-RFS e GC, quando comparados no momento inicial do estudo, não apresentaram diferenças significantes para os valores de força máxima de preensão manual ($p=0,881$). Na comparação do momento inicial (Pré) com o momento final do estudo (Pós), nenhum dos grupos apresentou mudança significativa no desempenho (TFA: 1,6%, TE = 0,04, $p=0,1196$; TFOV: 1,9%, TE = 0,04, $p=0,4027$; GC: 0,2%, TE = 0,00, $p=0,4601$). A análise dos deltas de mudança nos valores absolutos não revelou diferenças significantes ($p>0,05$). A Figura 10 ilustra os dados de força máxima no *hand grip*.

Figura 10 - (A) Valores absolutos e (B) os deltas (mudanças pós-pré) da força máxima de preensão manual (*hand grip*) nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$)

5.3. Área de secção transversa (AST)

Os grupos TFA, TF-RFS e GC, quando comparados no momento inicial do estudo, não apresentaram diferenças significantes para os valores das medidas da AST da perna dominante ($p=0,672$). Na comparação do momento inicial (Pré) com o momento final do estudo (Pós), apenas os grupos TFA e TF-RFS apresentaram aumentos significativos no aumento da área (TFA: +10,8%, TE = 0,48, $p<0,0001$; TF-RFS: +9,5%, TE = 0,58, $p<0,0001$), enquanto que o grupo GC não mostrou alterações significantes (+0,9%, TE = 0,04, $p=0,9994$). A análise dos deltas de mudança nos valores das medidas da AST revelou que os grupos TFA e TF-RFS tiveram aumentos significativamente maiores do que o grupo GC nas medidas (TFA: $p<0,0001$ e TF-RFS: $p<0,0001$). Não foram encontradas diferenças significantes entre o TFA e o TF-RFS ($p>0,05$), indicando um efeito similar entre as modalidades de treinos. A Figura 11 ilustra os valores das medidas da AST.

Figura 11. (A) Valores absolutos da medida de área de secção transversa do músculo quadríceps (AST) nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$); * $p<0,05$ PRÉ vs. PÓS; (B) valores dos deltas (mudanças pós - pré) nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$) para AST; # $p<0,05$ quando comparado com GC

5.4. Testes Funcionais

5.4.1. “*Timed-stands test*” e “*Timed up-and-go test*”

Quando comparados no momento inicial do estudo, os grupos TFA, TF-RFS e GC não apresentaram diferenças significantes para os valores dos testes “*Timed-stands test*” (TST) ($p=0,471$) e no “*Timed-up-and-go*” (TUG) ($p=0,807$). Na comparação do momento inicial (Pré) com o momento final do estudo (Pós), os grupos TFA e TF-RFS apresentaram aumentos significativos, no desempenho tanto do TST (TFA: +14,7%, TE = 0,54, $p<0,0001$; TF-RFS: +11,2%, TE = 0,40, $p<0,0001$) quanto no TUG (TFA: -8,7%, TE = -0,66, $p<0,0001$; TF-RFS: -6,8%, TE = -0,30, $p=0,0053$) enquanto o grupo GC não apresentou alteração significantes nestes parâmetros (TST: -0,6%, TE = -0,02, $p=0,9864$; TUG: - 0.3%, TE = - 0.01, $p=1.0000$).

A análise dos deltas de mudança nos valores absolutos, revelou que os grupos TFA e TF-RFS tiveram aumentos significantemente maiores que o GC no TST (TFA: $p<0,0001$ e TF-RFS: $p=0.0004$) e no TUG (TFA: $p=0,0031$ e TF-RFS: $p=0.0374$). Não foram encontradas diferenças significantes entre o TFA e o TF-RFS ($p>0,05$), indicando um efeito similar entre as modalidades de treinos. A Figura 12 e 13 ilustram os dados dos testes “*Timed-Stands Test*” e “*Timed up-and-go test*”.

Figura 12 – (A) Valores absolutos nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$) para o “Timed-stands test”; * $p<0,05$ PRÉ vs. PÓS; (B) valores dos deltas (mudanças pós – pré) nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$) para o “Timed-stands test”; # $p<0,05$ quando comparado com GC

Figura 13 – (A) Valores absolutos nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$) para o “Timed-up-and-go”; * $p<0,05$ PRÉ vs. PÓS; (B) valores dos deltas (mudanças pós – pré) nos grupos TFA ($n=16$), TF-RFS ($n=16$) e GC ($n=16$) para o “Timed-up-and-go”; # $p<0,05$ quando comparado com GC

5.5. Questionários

5.5.1. Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Os oito domínios do HAQ foram analisados de forma conjunta, os quais não apresentaram diferenças significantes em seus valores no momento inicial do estudo entre os grupos TFA, TF-RFS e GC ($p=0,946$). Na comparação do momento inicial (Pré) com o momento final do estudo (Pós), quando somada a pontuação total dos oito domínios, apenas o grupo TF-RFS apresentou melhora significativa (TF-RFS: -55,9%, TE = -0,48, $p=0,038$), enquanto os grupos TFA e GC, não apresentaram alterações significantes em seus escores (TFA: -41,2%, TE = -0,28, $p=0,078$; GC: -37,7%, TE = -0,28, $p=0,339$). A análise dos deltas de mudança total não revelou diferenças significantes entre os grupos ($p>0,05$). A Tabela 4 apresenta as pontuações dos grupos obtidas no HAQ.

Tabela 4 - Efeitos dos protocolos de TF em pacientes com AR no questionário HAQ (*Health Assessment Questionnaire*)

HAQ	PRÉ	PÓS	P
TFA (n=16)	0,38 ± 0,46	0,23 ± 0,29	0,078
TF-RFS (n=16)	0,36 ± 0,38	0,16 ± 0,17	0,038*
GC (n=16)	0,38 ± 0,45	0,23 ± 0,29	0,339

Dados apresentados em média ± desvio padrão. * $p < 0,05$.

5.5.2. Qualidade de Vida e Dor

Quando comparados no momento inicial do estudo, os grupos TFA, TF-RFS e GC não apresentaram diferenças significantes para os valores em todos os domínios do SF-36 ($p>0,05$). Na comparação do momento inicial (Pré) com

o momento final do estudo (Pós), o grupo TF-RFS apresentou melhora significativa nos seguintes domínios: aspectos físicos (45,70%, TE = 0,66, $p=0,024$) e dor (22,5%, TE = 0,53, $p=0,036$). O grupo TFA apresentou melhora apenas no domínio capacidade funcional (13,93%, TE = 0,43, $p=0,016$), enquanto o GC não mostrou melhora significativa em nenhum dos domínios.

Em relação a dor, avaliada pela EVA, quando comparada no momento inicial do estudo, se apresentou de forma diferente entre os grupos ($p=0,018$), evidenciando ligeiramente maiores escores de dor no grupo TF-RFS. Na comparação do momento inicial (Pré) com o momento final do estudo (Pós), o grupo TF-RFS apresentou melhora significativa dos níveis de dor (-51,41%, TE = -0,85, $p=0,002$), o que não ocorreu nos grupos TFA (-2,07%, TE = -0,02, $p=0,969$) e no GC (8,48%, TE = 0,08, $p=0,724$). A tabela 5 apresenta as pontuações dos grupos obtidas no SF-36 e na EVA.

Tabela 5- Efeitos dos protocolos de TF em pacientes com AR no questionário *Short-Form Health Survey* (SF-36) e escala visual analógica de dor (EVA).

Variáveis	TFA				TF-RFS				GC			
	PRE	POS	%	P	PRE	POS	%	P	PRE	POS	%	P
Domínios SF-36												
Capacidade funcional	73,4	83,7	13,9	0,016*	73,1	83,3	14,0	0,083	72,8	77,3	6,2	0,968
Aspectos físicos	85,7	100,0	16,7	0,665	60,7	88,5	45,7	0,024*	71,4	82,7	15,8	0,269
Dor	68,9	70,7	2,6	1,000	56,4	69,1	22,5	0,036*	72,8	71,2	-2,1	0,293
Saúde Global	57,5	62,5	8,8	0,088	51,3	56,5	10,3	0,122	60,4	57,9	-4,0	0,858
Vitalidade	71,6	81,3	13,7	0,197	69,1	75,3	9,1	0,210	73,4	76,3	3,9	0,440
Aspectos sociais	83,8	93,4	11,5	0,101	86,8	91,8	5,8	0,271	82,9	83,5	0,7	0,599
Aspectos emocionais	83,8	88,9	6,7	1,000	83,4	91,1	9,2	0,461	87,5	80,0	-8,6	0,317
Saúde Mental	74,8	79,7	6,7	0,376	77,8	81,3	4,6	0,209	79,0	77,9	-1,4	0,762
EVA	3,2	3,2	-2,1	0,969	4,7	2,3	-51,4	0,002*	2,6	2,8	8,5	0,724

Dados apresentados em média $\pm$ desvio padrão. * $p<0,05$

5.5.3. Associações

Ao correlacionarmos a força dinâmica máxima nos testes de 1-RM e a AST do músculo quadríceps com as variáveis clínicas do estudo, algumas associações significantes foram encontradas. Quanto maior a força dinâmica no teste de 1-RM para o leg-press, maiores foram os escores no TST ($r = 0,54$, $p < 0,001$) e menores foram os tempos no TUG ($r = -0,50$, $p < 0,001$). O aumento da força dinâmica no teste de 1-RM para a cadeira extensora, mostrou também um efeito positivo sobre os escores do TUG ($r = -0,32$, $p = 0,028$). Mudanças na AST foram significantemente associadas com melhores escores no TST ($r = 0,51$, $p < 0,001$) e no TUG ($r = -0,62$, $p < 0,001$).

5.6. Aderência e efeitos adversos

Das 24 sessões planejadas nos três meses de realização dos protocolos de TF no estudo, os grupos TFA e TF-RFS realizaram em média $20,8 (\pm 5,5)$ e $20,7 (\pm 4,9)$ sessões, totalizando 86,6% e 86,2% delas, respectivamente. Estes valores não foram considerados diferentes do ponto de vista estatístico ($p = 0,9732$). Assumimos, portanto, uma boa adesão das pacientes aos protocolos de intervenção.

No grupo TFA, apenas uma paciente (de um total de 16) foi excluída do estudo devido a dores nos joelhos relacionada ao treinamento de força muscular, porém oito pacientes (50%) reportaram dor nos joelhos após as sessões de treinamento, acarretando em redução da carga ou no número de repetições por até duas sessões de treino. No grupo TF-RFS, uma paciente foi excluída, por dor em região lombar, não relacionada à intervenção. Seis

pacientes relataram desconforto relacionado a pressão de oclusão nas primeiras semanas de treinamento, entretanto nenhuma alteração relacionada ao treinamento se fez necessária. Outros efeitos adversos, como dor persistente, fadiga excessiva ou lesões osteoarticulares não foram observados, assim como, os aumentos no índice de atividade da doença (calculado pelo DAS-28) foram insignificantes em todos os grupos ($p > 0,05$). O tratamento medicamentoso (isto é, número, tipos e dose dos medicamentos) permaneceram inalterados durante todo o estudo. O uso de medicação analgésica foi permitida aos pacientes, a qual era anotada em prontuário quando relatado pelo mesmo.

6. DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo investigar os efeitos de dois modelos de treinamento de força muscular: TFA (70% de 1-RM) e TF-RFS (30% de 1-RM com restrição parcial do fluxo sanguíneo) sobre a capacidade de produção de força dinâmica máxima e massa muscular dos membros inferiores, funcionalidade e qualidade de vida em pacientes diagnosticados com AR.

Os principais achados do estudo foram: *i)* o aumento da força muscular dinâmica, assim como, o aumento da área de secção transversa do quadríceps, após treinamento com restrição parcial do fluxo sanguíneo foi similar aos encontrados no grupo treinado de maneira convencional; *ii)* o grupo TF-RFS foi efetivamente similar ao grupo TFA em melhorar a funcionalidade (aumento do número de repetições no TST e diminuição do tempo no TUG); *iii)* somente o grupo TF-RFS mostrou melhoras significativas nos questionários HAQ e SF-36 (domínios aspectos físicos e dor); *iv)* o grupo TFA apresentou uma desistência, bem como, 50% dos pacientes relataram dores nos joelhos relacionadas ao exercício, muito provavelmente pelas altas cargas impostas por este modelo de treinamento.

A primeira hipótese deste estudo era que o TF-RFS seria capaz de promover alterações na força e massa muscular de forma semelhante às promovidas pelo treino de força convencional. Em nosso estudo, a força dinâmica máxima dos membros inferiores, avaliada pelo teste de 1-RM no *leg-press* e cadeira extensora foram aumentadas de forma similar no TF-RFS e TFA, aumento este não observado no GC. Nossos resultados estão de acordo com estudos em indivíduos jovens (Ellefsen et al., 2015; Lixandrao et al., 2015; Cook et al., 2018) e idosos saudáveis (Karabulut et al., 2010; Libardi et al.,

2015; Vechin et al., 2015), onde a magnitude dos ganhos obtidos pelo grupo experimental também foram inferiores ao treinamento convencional, porém sem diferença estatística. Até o momento, nenhum estudo avaliou os efeitos do treinamento de força associado a restrição do fluxo sanguíneo na AR, impossibilitando comparações entre populações com a mesma afecção.

Na literatura ainda são escassos os estudos com TF-RFS em populações doentes. Bryk et. al. (2014) observaram ganhos de força muscular em pacientes com osteoartrose dos joelhos em torno de 30% no grupo treinado de forma convencional e 42% no grupo treinado com restrição do fluxo sanguíneo, sendo esta diferença não estatisticamente significativa entre os grupos (Bryk et al., 2016). Estudos recentes em nosso grupo, mostraram também promissores resultados em relação ao TF-RFS em pacientes com dermato e polimiosite (Mattar et al., 2014) e osteoartrose do joelho (Ferraz et al., 2018), onde o grupo TF-RFS foi igualmente eficaz em aumentar a força muscular e massa muscular quando comparados ao grupo TFA. Por exemplo, Ferraz et al. (2018) observaram, em protocolo de treino semelhante ao nosso, melhora da força dinâmica no *leg-press* de 34% no TFA e 26% no TF-RFS, enquanto na cadeira extensora a melhora foi de 23% em ambos os grupos. O aumento na AST do quadríceps foi de 8% no TFA e 7% no TF-RFS. Os resultados de nosso estudo foram similares, tanto no que diz respeito aos percentuais quanto na pequena diferença entre estes grupos ao final das 12 semanas de treinamento (Ferraz et al., 2018). Logo, podemos confirmar e estender estes resultados para pacientes com AR.

Os TE médios de força nos membros inferiores (*leg-press* e cadeira extensora) foram ligeiramente de menor magnitude aos TE da AST (0,49 vs

0,53), logo podemos relacionar os ganho de força, tanto aos efeitos neuromusculares quanto aos de hipertrofia. As adaptações neuromusculares proporcionadas pelo exercício físico possuem importante papel nestes resultados, mesmo que ainda controversos na literatura. Maiores níveis de ativação muscular foram observados no TFA em comparação aos protocolos de TF-RFS, tanto em estudos agudos (Cook et al., 2013; Fatela et al., 2018) quanto crônicos (Kubo et al., 2006; Manini e Clark, 2009). Entretanto, outros estudos não encontraram diferenças nas variáveis neuromusculares, centrais e periféricas, avaliadas entre os grupos treinados com alta intensidade e com restrição do fluxo sanguíneo (Suga et al., 2012; Cook et al., 2018).

Em relação ao aumento da AST, alguns mecanismos tentam explicar a eficácia do TF-RFS, de forma similar ao TFA, os quais são desencadeados primariamente pelo estresse metabólico inerente a este modelo de intervenção com hipóxia, o qual estimula a produção de metabólitos e ao mesmo tempo, limita a remoção destes, pela própria restrição do fluxo sanguíneo (Scott et al., 2015). Apartir deste processo, uma sequência de outros mecanismos podem levar à um aumento da resposta hipertrófica, entre eles: o aumento da sinalização anabólica (Fujita et al., 2007; Fry et al., 2010) e da ação anticatabólica intramuscular (evidenciada pela redução da expressão gênica de miostatina) (Laurentino, Ugrinowitsch et al. 2012), um maior recrutamento das fibras do tipo II (Yasuda et al., 2010) e o aumento da ativação e proliferação de células-tronco miogênicas (Nielsen et al., 2012). Em relação a força máxima de preensão manual avaliada no teste de *hand grip*, ambos os protocolos foram ineficazes na melhora desta variável, visto que, o treinamento foi realizado apenas nos membros inferiores.

Os ganhos de força e massa muscular nos membros inferiores observados em ambos os grupos possuem importante relevância clínica, visto que, pacientes com AR possuem acentuada perda de massa muscular quando comparados com controles saudáveis (Stenstrom e Minor, 2003). Giles et al. (2008) demonstraram forte associação entre diminuição da massa muscular com piora da capacidade funcional em indivíduos com AR, encorajando o treinamento de força como ferramenta para melhora deste quadro (Giles et al., 2008). Baillet et al. (2012), corrobora com esta afirmação em sua revisão sistemática, mostrando o impacto positivo do treino de força muscular sobre a capacidade funcional destes pacientes (Baillet et al., 2012). Um recente estudo por análise de regressão multivariada, encontrou uma forte associação da força do quadríceps com parâmetros da marcha (comprimento do passo, cadência e velocidade) de mulheres com AR, mostrando a importância de se manter uma boa condição muscular dos membros inferiores, para que estes pacientes obtenham uma melhor capacidade de andar, adquirindo maior independência (Morita et al., 2018). Logo, nossos achados sugerem que o TF-RFS consiga reverter, mesmo que de forma parcial, este processo de atrofia muscular, ainda que os mecanismos responsáveis por este processo precisem ser melhor esclarecidos.

Além dos ganhos de força e massa muscular, o TF-RFS foi capaz de melhorar significativamente a funcionalidade, de forma similar ao TFA. O *timed-up-and-go* (TUG) é a medida objetiva mais apropriada para avaliar a mobilidade funcional em pacientes com AR (Wilkinson et al., 2018). Nossos pacientes diminuíram o tempo para realização do teste, assim como observado em outros estudos com indivíduos reumatológicos que utilizaram TF-RFS

(Mattar et al., 2014; Bryk et al., 2016; Ferraz et al.; 2018), resultados estes que agora podem serem aplicados em pacientes com AR. O *timed-stands test* (TST) mostrou-se confiável e reprodutível em avaliar a capacidade funcional dos membros inferiores de pacientes reumatológicos, sendo mais sensível aos pacientes com AR que possuíam pequenas limitações de mobilidade (Newcomer et al., 1993). Em nosso estudo, ambos os grupo obtiveram aumentos significativos de duas repetições neste teste após as intervenções, estando em concordância com um estudo em pacientes com AR treinados em alta intensidade (Lemmey et al., 2012). Ferraz et. al (2018), também obteve aumento similar em pacientes com OA de joelhos, tanto no grupo TFA quanto no TF-RFS (Ferraz et al., 2018).

Esta melhora da funcionalidade observada, tanto no TUG quanto no TST, estão correlacionadas com os ganho de força e massa muscular em nosso estudo, pois obtivemos associações positivas entre o teste de 1-RM no leg-press e cadeira extensora, assim como, mudanças na AST sobre os escores do TUG ($r = -0,50$; $r = -0,32$ e $r = -0,62$, respectivamente), resultados estes similares aos de McMeeken et. al (1999), o qual encontrou boa correlação entre o ganho de força do quadríceps com a diminuição dos escores do TUG, após seis semanas de TFA em pacientes com AR (McMeeken et al., 1999). A manutenção da força muscular é de grande importância para o tratamento da AR, levando a uma maior independência nas atividades diárias por esta população, pois as limitações funcionais iniciam-se precocemente após o diagnóstico da doença, acarretando em problemas sociais e econômicos para estes indivíduos.

A melhora da funcionalidade também foi observada nos escores do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), em ambos os grupos treinados, porém, foi significativa somente no TF-RFS. Vários estudos na literatura relacionados com TF em AR também não encontraram mudanças significantes no HAQ (van den Ende et al., 2000; de Jong et al., 2003; Lemmey et al., 2009). Isto pode ser explicado pela dificuldade desta ferramenta em avaliar atividades diárias mais complexas e também pela pouca sensibilidade em detectar mudanças em pacientes com baixa debilidade ("efeito chão") (Maska et al., 2011), fator este encontrado em nosso estudo (média de 0,36 pontos nos três grupos). Mesmo assim, encontramos melhora significativa, no grupo TF-RFS (~56%), estando em concordância com estudos prévios da literatura (Hakkinen et al., 2001; Bearne et al., 2002; Lourenzi et al., 2017). Este achado, talvez esteja associado, a significativa melhora da dor (medida pelo EVA; ~51%) no TF-RFS, sugerindo que uma menor sensação de dor, acarretou em uma maior capacidade de realizar as tarefas diárias.

Em linha com estes resultados, os domínios relacionados a saúde física do SF-36 (limitação física e dor) obtiveram melhora significativa apenas no TF-RFS. Melhora similar ao nosso estudo foi relatado por Mattar et. al (2014), a qual encontrou melhora significativa em todos os domínios do SF-36 após a intervenção com restrição do fluxo sanguíneo em pacientes com poli e dermatomiosite (Mattar et al., 2014). Realmente, obtivemos uma perda por dor no joelho relacionada ao TFA, além de que, 50% dos pacientes deste grupo relataram dor no joelho, acarretando em diminuição da carga e/ou repetições durante os treinos, onde no TF-RFS foram observadas apenas desconforto relacionados à oclusão, o qual não comprometeu o treinamento, evidenciando

que as baixas cargas impostas pelo TF-RFS, diminuem o estresse articular, causando menos dor nestes pacientes. Logo, podemos inferir que o TF-RFS, poderia aumentar a aderência ao exercício a longo prazo, porém novos estudos precisam ser realizados para esta comprovação.

Em relação a segurança da utilização do treinamento de força associado a restrição parcial do fluxo sanguíneo em nosso estudo, este mostrou-se confiável e seguro. O nível de atividade da doença medido pelo *Disease Activity Score 28* (DAS-28) se manteve constante durante o período de intervenção, sugerindo que o exercício físico não aumenta a atividade da doença, como mostrado em estudos com treinamento convencional (Lemmey et al., 2009; Hurkmans et al., 2014; Lourenzi et al., 2017). A diminuição dos valores na escala numérica de dor e no domínio Dor do SF-36 alcançada pelo grupo TF-RFS ratificam esta afirmação. Em relação a pressão sanguínea, não houve nenhuma intercorrência relacionada ao protocolo de exercício (a aferição era realizada antes e após cada sessão de treino), característica esta já mostrada na literatura (Rossow et al., 2011). A intensidade da pressão utilizada no manguito em nosso estudo, correspondia a 70% da pressão de oclusão total do fluxo sanguíneo (Laurentino et al., 2008) e foi estabelecida de forma individualizada (Jessee et al., 2016), para que possíveis efeitos adversos em função de níveis pressóricos elevados fossem minimizados.

Apesar de não encontrarmos nenhum efeito adverso em nossas pacientes ao longo do estudo e mesmo com os baixos índices de complicações mostrados na literatura (Neto et al., 2017), sugerimos que o TF-RFS seja aplicado por profissionais treinados e experientes, para que este não cause danos aos pacientes.

O presente estudo apresentou algumas limitações, as quais devem ser levadas em consideração durante a análise dos nossos resultados. Todas as pacientes eram mulheres, sedentárias, pós menopausadas, apresentavam boa funcionalidade e estavam em remissão ou em atividade de doença leve ou moderada, logo, devemos inferir os nossos achados com cautela em outras populações. Apesar da dificuldade em se realizar um programa de exercícios em pacientes com maiores incapacidades funcionais e com elevados níveis de atividade clínica, este aspecto deve ser considerado em estudos futuros. Não investigamos os efeitos do TF com baixa intensidade sem restrição parcial do fluxo sanguíneo, pois partimos do pressuposto da pouca eficácia deste modelo de treinamento, já mostrado em prévio estudo de nosso grupo (Ferraz et al., 2018). Em contrapartida, nosso desenho experimental possuiu um grupo controle de indivíduos com AR, sem treinamento de força, o que nos permitiu observar os reais efeitos desencadeados pelos dois modelos de treinamentos propostos. Finalmente, estudos futuros com maior acompanhamento e com análises das citocinas envolvidas na fisiopatogênese da doença devem ser realizados, para que possamos entender uma possível ação antiinflamatória deste modelo de treinamento em pacientes com AR.

7. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que 12 semanas de treinamento supervisionado de baixa intensidade associado a restrição parcial do fluxo sanguíneo foi efetivo em melhorar a força e massa muscular, capacidade funcional, dor e qualidade de vida em mulheres com artrite reumatoide, surgindo como uma modalidade alternativa ao treinamento de força convencional.

8. ANEXOS

ANEXO 1 - Health Assessment Questionnaire - HAQ

Nome: _____ Raça: _____ Sexo: f: ___ m: ___
 Idade: _____ doença: _____ tempo da doença: _____
 Tipo funcional: _____ data: _____ rg: _____

	NIVEL DE DIFICULDADE			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
VOCÊ É CAPAZ DE:				
1. Vestir-se inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar 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 aproximadamente 2,5KG, que está posicionado pouco acima da 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 metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas 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 rodo para a água?	0	1	2	3

para qualquer
uma dessas atividades:

1. () Bengala
2. () Andador
3. () Muletas
4. () Cadeira de rodas

- 5. () Dispositivos usados para se vestir (gancho de botões, puxador de zíper, calçador de sapatos com haste longa)
- 6. () Utensílios especiais ou construídos
- 7. () Cadeira especial ou construída
- 8. () Outros (especificar:_____)

Selecione quaisquer categorias nas quais você usualmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS:

- 9. () Vestir-se e cuidar-se
- 10. () Comer
- 11. () Levantar-se
- 12. () Caminhar

Selecione quaisquer AJUDAS OU DISPOSITIVOS que você usualmente utiliza para qualquer uma dessas atividades:

- 13. () Assento para vaso sanitário elevado
- 14. () Assento para banho
- 15. () Abridor de potes (previamente abertos)
- 16. () Corrimão para banho
- 17. () Utensílios com cabo longo para poder alcançar os objetos no alto
- 18. () Utensílios com cabo longo para o banho
- 19. () Outros (especificar:_____)

Selecione quaisquer categorias nas quais você usualmente necessita de AJUDA DE OUTRA PESSOA:

- 20. () Higiene pessoal
- 21. () Alcançar objetos
- 22. () Preensão e abertura
- 23. () Tarefas domésticas

score do HAQ:

Média aritmética dos scores dos componentes do HAQ: _____

ANEXO 2 - Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36

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 pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
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

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel-Nasser, A. M., J. J. Rasker and H. A. Valkenburg (1997). "Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis." Semin Arthritis Rheum **27**(2): 123-140.

ACR (2000). "Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines." Arthritis Rheum **43**(9): 1905-1915.

ACSM. American College of Sports, M. (2009). "American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults." Med Sci Sports Exerc **41**(3): 687-708.

Alamanos, Y. and A. A. Drosos (2005). "Epidemiology of adult rheumatoid arthritis." Autoimmun Rev **4**(3): 130-136.

Aletaha, D., T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, 3rd, N. S. Birnbaum, G. R. Burmester, V. P. Bykerk, M. D. Cohen, B. Combe, K. H. Costenbader, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J. M. Hazes, K. Hobbs, T. W. Huizinga, A. Kavanaugh, J. Kay, T. K. Kvien, T. Laing, P. Mease, H. A. Menard, L. W. Moreland, R. L. Naden, T. Pincus, J. S. Smolen, E. Stanislawski-Biernat, D. Symmons, P. P. Tak, K. S. Upchurch, J. Vencovsky, F. Wolfe and G. Hawker (2010). "2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative." Arthritis Rheum **62**(9): 2569-2581.

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis, G. (2002). "Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update." Arthritis Rheum **46**(2): 328-346.

Arnett, F. C., S. M. Edworthy, D. A. Bloch, D. J. McShane, J. F. Fries, N. S. Cooper, L. A. Healey, S. R. Kaplan, M. H. Liang, H. S. Luthra (1988). "The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **31**(3): 315-324.

Baar, K., G. Nader and S. Bodine (2006). "Resistance exercise, muscle loading/unloading and the control of muscle mass." Essays Biochem **42**: 61-74.

Baillet, A., M. Vaillant, M. Guinot, R. Juvin and P. Gaudin (2012). "Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials." Rheumatology (Oxford) **51**(3): 519-527.

Balint, G. P., J. Korda, L. Hangody and P. V. Balint (2003). "Regional musculoskeletal conditions: foot and ankle disorders." Best Pract Res Clin Rheumatol **17**(1): 87-111.

Bearne, L. M., D. L. Scott and M. V. Hurley (2002). "Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity." Rheumatology (Oxford) **41**(2): 157-166.

Bowes, J. and A. Barton (2008). "Recent advances in the genetics of RA susceptibility." Rheumatology (Oxford) **47**(4): 399-402.

Brandt, C. and B. K. Pedersen (2010). "The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases." J Biomed Biotechnol **2010**: 520258.

Braun, J. and J. R. Kalden (2009). "Biologics in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis." Clin Exp Rheumatol **27**(4 Suppl 55): S164-167.

Brown, L. E. and J. P. Weir (2001). Accurate assessment of muscular strength and power. Journal of Exercise Physiology online. **4**: 1-21.

Bryk, F. F., A. C. Dos Reis, D. Fingerhut, T. Araujo, M. Schutzer, P. Cury Rde, A. Duarte, Jr. and T. Y. Fukuda (2016). "Exercises with partial vascular occlusion in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc **24**(5): 1580-1586.

Choy, E. (2012). "Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis." Rheumatology (Oxford) **51 Suppl 5**: v3-11.

Ciconelli, R. M. F., M.B.; Santos, W.; Meinão, I.; Quaresma, M.R. (1999). "Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36)." Revista Brasileira de Reumatologia **39**: 143-150.

Cobb, S., F. Anderson and W. Bauer (1953). "Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis." N Engl J Med **249**(14): 553-556.

Cook, S. B., B. G. Murphy and K. E. Labarbera (2013). "Neuromuscular function after a bout of low-load blood flow-restricted exercise." Med Sci Sports Exerc **45**(1): 67-74.

Cook, S. B., B. R. Scott, K. L. Hayes and B. G. Murphy (2018). "Neuromuscular Adaptations to Low-Load Blood Flow Restricted Resistance Training." J Sports Sci Med **17**(1): 66-73.

Cooney, J. K., R. J. Law, V. Matschke, A. B. Lemmey, J. P. Moore, Y. Ahmad, J. G. Jones, P. Maddison and J. M. Thom (2011). "Benefits of exercise in rheumatoid arthritis." J Aging Res **2011**: 681640.

Counts, B. R., S. J. Dankel, B. E. Barnett, D. Kim, J. G. Mouser, K. M. Allen, R. S. Thiebaud, T. Abe, M. G. Bemben and J. P. Loenneke (2016). "Influence of relative blood flow restriction pressure on muscle activation and muscle adaptation." Muscle Nerve **53**(3): 438-445.

da Rocha Castelar-Pinheiro, G., A. B. Vargas-Santos, C. P. Albuquerque, M. B. Bértolo, P. Louzada Júnior, R. D. N. Giorg, S. C. Radominski, M. F. B. R. Guimarães, K. R. Bonfiglioli, M. F. L. C. Sauma, I. A. Pereira, C. V. Brenol, E. S. F. Coutinho and L. M. H. da Mota (2018). "The REAL study: a nationwide

prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil." Advances in Rheumatology **58**(9).

Dadoun, S., N. Zeboulon-Ktorza, C. Combescure, M. Elhai, S. Rozenberg, L. Gossec and B. Fautrel (2013). "Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis." Joint Bone Spine **80**(1): 29-33.

de Jong, Z., M. Munneke, H. M. Kroon, D. van Schaardenburg, B. A. Dijkmans, J. M. Hazes and T. P. Vliet Vlieland (2009). "Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis." Clin Rheumatol **28**(6): 663-671.

de Jong, Z., M. Munneke, A. H. Zwinderman, H. M. Kroon, A. Jansen, K. H. Runday, D. van Schaardenburg, B. A. Dijkmans, C. H. Van den Ende, F. C. Breedveld, T. P. Vliet Vlieland and J. M. Hazes (2003). "Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial." Arthritis Rheum **48**(9): 2415-2424.

Der Ananian, C., S. Wilcox, R. Saunders, K. Watkins and A. Evans (2006). "Factors that influence exercise among adults with arthritis in three activity levels." Prev Chronic Dis **3**(3): A81.

Drummond, M. J., S. Fujita, T. Abe, H. C. Dreyer, E. Volpi and B. B. Rasmussen (2008). "Human muscle gene expression following resistance exercise and blood flow restriction." Med Sci Sports Exerc **40**(4): 691-698.

Ellefsen, S., D. Hammarstrom, T. A. Strand, E. Zacharoff, J. E. Whist, I. Rauk, H. Nygaard, G. Vegge, M. Hanestadhaugen, M. Wernbom, K. T. Cumming, R. Ronning, T. Raastad and B. R. Ronnestad (2015). "Blood flow-restricted strength training displays high functional and biological efficacy in women: a within-subject comparison with high-load strength training." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **309**(7): R767-779.

Fatela, P., J. F. Reis, G. V. Mendonca, T. Freitas, M. J. Valamatos, J. Avela and P. Mil-Homens (2018). "Acute Neuromuscular Adaptations in Response to Low-Intensity Blood-Flow Restricted Exercise and High-Intensity Resistance Exercise: Are There Any Differences?" J Strength Cond Res **32**(4): 902-910.

Ferraz, M. B., L. M. Oliveira, P. M. Araujo, E. Atra and P. Tugwell (1990). "Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire." J Rheumatol **17**(6): 813-817.

Ferraz, R. B., B. Gualano, R. Rodrigues, C. O. Kurimori, R. Fuller, F. R. Lima, D. E. S.-P. AL and H. Roschel (2018). "Benefits of Resistance Training with Blood Flow Restriction in Knee Osteoarthritis." Med Sci Sports Exerc **50**(5): 897-905.

Firestein, G. S. (2003). "Evolving concepts of rheumatoid arthritis." Nature **423**(6937): 356-361.

Freedson, P. S., E. Melanson and J. Sirard (1998). "Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer." Med Sci Sports Exerc **30**(5): 777-781.

Fry, C. S., E. L. Glynn, M. J. Drummond, K. L. Timmerman, S. Fujita, T. Abe, S. Dhanani, E. Volpi and B. B. Rasmussen (2010). "Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men." J Appl Physiol (1985) **108**(5): 1199-1209.

Fujita, S., T. Abe, M. J. Drummond, J. G. Cadenas, H. C. Dreyer, Y. Sato, E. Volpi and B. B. Rasmussen (2007). "Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis." J Appl Physiol (1985) **103**(3): 903-910.

Giles, J. T., S. J. Bartlett, R. E. Andersen, K. R. Fontaine and J. M. Bathon (2008). "Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass." Arthritis Rheum **59**(10): 1407-1415.

Gorman, J. D. (2006). "Smoking and rheumatoid arthritis: another reason to just say no." Arthritis Rheum **54**(1): 10-13.

Grigor, C., H. Capell, A. Stirling, A. D. McMahon, P. Lock, R. Vallance, W. Kincaid and D. Porter (2004). "Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial." Lancet **364**(9430): 263-269.

Hakkinen, A., T. Sokka, A. Kotaniemi and P. Hannonen (2001). "A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **44**(3): 515-522.

Hakkinen A, S. T., Kotaniemi A, Kautiainen H, Jappinen I, Laitinen L, Hannonen P. (1999). "Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density." J Rheumatol **26**: 1257-1263.

Harrison, B. J., A. J. Silman, S. L. Hider and A. L. Herrick (2002). "Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis." Arthritis Rheum **46**(12): 3312-3316.

Haskett, S., C. Backman, B. Porter, J. Goyert and G. Palejko (2004). "A crossover trial of custom-made and commercially available wrist splints in adults with inflammatory arthritis." Arthritis Rheum **51**(5): 792-799.

Henneman, E. (1957). "Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge." Science **126**(3287): 1345-1347.

Hochberg, M. C., S. S. Johnston and A. K. John (2008). "The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006." Curr Med Res Opin **24**(2): 469-480.

Hurkmans, E., F. J. van der Giesen, T. P. Vliet Vlieland, J. Schoones and E. C. Van den Ende (2009). "Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis." Cochrane Database Syst Rev(4): CD006853.

Jessee, M. B., S. L. Buckner, J. G. Mouser, K. T. Mattocks and J. P. Loenneke (2016). "Letter to the editor: Applying the blood flow restriction pressure: the elephant in the room." Am J Physiol Heart Circ Physiol **310**(1): H132-133.

Kaminsky, L. A. (2010). ACSM's health-related physical fitness assessment manual. Philadelphia, Pa., London: Lippincott Williams & Wilkins.

Karabulut, M., T. Abe, Y. Sato and M. G. Bembem (2010). "The effects of low-intensity resistance training with vascular restriction on leg muscle strength in older men." Eur J Appl Physiol **108**(1): 147-155.

Karabulut, M., V. D. Sherk, D. A. Bembem and M. G. Bembem (2013). "Inflammation marker, damage marker and anabolic hormone responses to resistance training with vascular restriction in older males." Clin Physiol Funct Imaging **33**(5): 393-399.

Kelley, G. A., K. S. Kelley, J. M. Hootman and D. L. Jones (2011). "Effects of community-deliverable exercise on pain and physical function in adults with arthritis and other rheumatic diseases: a meta-analysis." Arthritis Care Res (Hoboken) **63**(1): 79-93.

Klareskog, L., P. Stolt, K. Lundberg, H. Kallberg, C. Bengtsson, J. Grunewald, J. Ronnelid, H. E. Harris, A. K. Ulfgren, S. Rantapaa-Dahlqvist, A. Eklund, L. Padyukov and L. Alfredsson (2006). "A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination." Arthritis Rheum **54**(1): 38-46.

Komatireddy, G. R., R. W. Leitch, K. Cella, G. Browning and M. Minor (1997). "Efficacy of low load resistive muscle training in patients with rheumatoid arthritis functional class II and III." J Rheumatol **24**(8): 1531-1539.

Kraemer, W. J., K. Adams, E. Cafarelli, G. A. Dudley, C. Dooly, M. S. Feigenbaum, S. J. Fleck, B. Franklin, A. C. Fry, J. R. Hoffman, R. U. Newton, J. Potteiger, M. H. Stone, N. A. Ratamess, T. Triplett-McBride and M. American College of Sports (2002). "American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults." Med Sci Sports Exerc **34**(2): 364-380.

Kremers, H. M., P. J. Nicola, C. S. Crowson, K. V. Ballman and S. E. Gabriel (2004). "Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **50**(11): 3450-3457.

Kubo, K., T. Komuro, N. Ishiguro, N. Tsunoda, Y. Sato, N. Ishii, H. Kanehisa and T. Fukunaga (2006). "Effects of low-load resistance training with vascular occlusion on the mechanical properties of muscle and tendon." J Appl Biomech **22**(2): 112-119.

Lambert, B. L., D. N. Butin, D. Moran, S. Z. Zhao, B. C. Carr, C. Chen and F. J. Kizis (2000). "Arthritis care: comparison of physicians' and patients' views." Semin Arthritis Rheum **30**(2): 100-110.

Laurentino, G., C. Ugrinowitsch, A. Y. Aihara, A. R. Fernandes, A. C. Parcell, M. Ricard and V. Tricoli (2008). "Effects of strength training and vascular occlusion." Int J Sports Med **29**(8): 664-667.

Laurentino, G. C., C. Ugrinowitsch, H. Roschel, M. S. Aoki, A. G. Soares, M. Neves, Jr., A. Y. Aihara, R. Fernandes Ada and V. Tricoli (2012). "Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression." Med Sci Sports Exerc **44**(3): 406-412.

Laurindo, I. M. M. P., G.R.C.; Ximenes, A.C.; Bertolo, M.B.; Xavier, R.M.; Giorgi, R.D.N.; Ciconelli, R.M.; Radominski, S.C.; Lima, F.A.C.; Batistela, L.; Alencar, P. (2002). "Concenso brasileiro para tratamento e diagnóstico da artrite reumatóide." Revista Brasileira de Reumatologia **42**: 355-361.

Lemmey, A. B., S. M. Marcora, K. Chester, S. Wilson, F. Casanova and P. J. Maddison (2009). "Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial." Arthritis Rheum **61**(12): 1726-1734.

Lemmey, A. B., T. J. Wilkinson, R. J. Clayton, F. Sheikh, J. Whale, H. S. Jones, Y. A. Ahmad, S. Chitale, J. G. Jones, P. J. Maddison and T. D. O'Brien (2016). "Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients." Rheumatology (Oxford) **55**(10): 1736-1745.

Lemmey, A. B., T. J. Wilkinson, C. M. Perkins, L. A. Nixon, F. Sheikh, J. G. Jones, Y. A. Ahmad and D. O'Brien T (2018). "Muscle loss following a single high-dose intramuscular injection of corticosteroids to treat disease flare in patients with rheumatoid arthritis." Eur J Rheumatol **5**(3): 160-164.

Lemmey, A. B., S. L. Williams, S. M. Marcora, J. Jones and P. J. Maddison (2012). "Are the benefits of a high-intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3-year followup study." Arthritis Care Res (Hoboken) **64**(1): 71-75.

Libardi, C. A., M. P. Chacon-Mikahil, C. R. Cavaglieri, V. Tricoli, H. Roschel, F. C. Vechin, M. S. Conceicao and C. Ugrinowitsch (2015). "Effect of concurrent training with blood flow restriction in the elderly." Int J Sports Med **36**(5): 395-399.

Lixandrao, M. E., C. Ugrinowitsch, R. Berton, F. C. Vechin, M. S. Conceicao, F. Damas, C. A. Libardi and H. Roschel (2018). "Magnitude of Muscle Strength and Mass Adaptations Between High-Load Resistance Training Versus Low-Load Resistance Training Associated with Blood-Flow Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis." Sports Med **48**(2): 361-378.

Lixandrao, M. E., C. Ugrinowitsch, G. Laurentino, C. A. Libardi, A. Y. Aihara, F. N. Cardoso, V. Tricoli and H. Roschel (2015). "Effects of exercise intensity and occlusion pressure after 12 weeks of resistance training with blood-flow restriction." Eur J Appl Physiol **115**(12): 2471-2480.

Loenneke, J. P., C. A. Fahs, L. M. Rossow, V. D. Sherk, R. S. Thiebaud, T. Abe, D. A. Bemben and M. G. Bemben (2012). "Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise." Eur J Appl Physiol **112**(8): 2903-2912.

Loenneke, J. P., C. A. Fahs, J. M. Wilson and M. G. Bemben (2011). "Blood flow restriction: the metabolite/volume threshold theory." Med Hypotheses **77**(5): 748-752.

Loenneke, J. P., D. Kim, C. A. Fahs, R. S. Thiebaud, T. Abe, R. D. Larson, D. A. Bemben and M. G. Bemben (2015). "Effects of exercise with and without different degrees of blood flow restriction on torque and muscle activation." Muscle Nerve **51**(5): 713-721.

Loenneke, J. P., R. S. Thiebaud and T. Abe (2014). "Does blood flow restriction result in skeletal muscle damage? A critical review of available evidence." Scand J Med Sci Sports **24**(6): e415-422.

Loenneke, J. P., J. M. Wilson, P. J. Marin, M. C. Zourdos and M. G. Bemben (2012). "Low intensity blood flow restriction training: a meta-analysis." Eur J Appl Physiol **112**(5): 1849-1859.

Lourenzi, F. M., A. Jones, D. F. Pereira, J. Santos, R. N. V. Furtado and J. Natour (2017). "Effectiveness of an overall progressive resistance strength program for improving the functional capacity of patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial." Clin Rehabil **31**(11): 1482-1491.

Louzada-Junior, P., B. D. B. Souza, R. A. Toledo and R. M. Ciconelli (2007). "Análise Descritiva das Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com Artrite Reumatóide no Estado de São Paulo, Brasil." Revista Brasileira de Reumatologia **47**: 84-90.

Lundberg, I. E. and G. A. Nader (2008). "Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease." Nat Clin Pract Rheumatol **4**(11): 597-604.

Madarame, H., M. Kurano, H. Takano, H. Iida, Y. Sato, H. Ohshima, T. Abe, N. Ishii, T. Morita and T. Nakajima (2010). "Effects of low-intensity resistance exercise with blood flow restriction on coagulation system in healthy subjects." Clin Physiol Funct Imaging **30**(3): 210-213.

Manini, T. M. and B. C. Clark (2009). "Blood flow restricted exercise and skeletal muscle health." Exerc Sport Sci Rev **37**(2): 78-85.

Marques-Neto, J. G., E.; Langen, L.; Cunha, M.; Radominski, S.; Oliveira, S. (1993). "Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples." Revista Brasileira de Reumatologia **33**: 169-173.

Maska, L., J. Anderson and K. Michaud (2011). "Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL)." Arthritis Care Res (Hoboken) **63 Suppl 11**: S4-13.

Masuko, K. (2014). "Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis." Front Nutr **1**: 20.

Mateen, S., A. Zafar, S. Moin, A. Q. Khan and S. Zubair (2016). "Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis." Clin Chim Acta **455**: 161-171.

Mattar, M. A., B. Gualano, L. A. Perandini, S. K. Shinjo, F. R. Lima, A. L. Sa-Pinto and H. Roschel (2014). "Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis." Arthritis Res Ther **16**(5): 473.

McInnes, I. B. and J. R. O'Dell (2010). "State-of-the-art: rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **69**(11): 1898-1906.

McInnes, I. B. and G. Schett (2007). "Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis." Nat Rev Immunol **7**(6): 429-442.

McInnes, I. B. and G. Schett (2011). "The pathogenesis of rheumatoid arthritis." N Engl J Med **365**(23): 2205-2219.

McMeeken, J., B. Stillman, I. Story, P. Kent and J. Smith (1999). "The effects of knee extensor and flexor muscle training on the timed-up-and-go test in individuals with rheumatoid arthritis." Physiother Res Int **4**(1): 55-67.

Morita, Y., H. Ito, M. Torii, A. Hanai, M. Furu, M. Hashimoto, M. Tanaka, M. Azukizawa, H. Arai, T. Mimori and S. Matsuda (2018). "Factors affecting walking ability in female patients with rheumatoid arthritis." PLoS One **13**(3): e0195059.

Moritani, T., W. M. Sherman, M. Shibata, T. Matsumoto and M. Shinohara (1992). "Oxygen availability and motor unit activity in humans." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **64**(6): 552-556.

Munneke, M., Z. de Jong, A. H. Zwinderman, H. K. Runday, D. van Schaardenburg, B. A. Dijkmans, H. M. Kroon, T. P. Vliet Vlieland and J. M. Hazes (2005). "Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **53**(3): 410-417.

Nam, J. L., K. Takase-Minegishi, S. Ramiro, K. Chatzidionysiou, J. S. Smolen, D. van der Heijde, J. W. Bijlsma, G. R. Burmester, M. Dougados, M. Scholte-Voshaar, R. van Vollenhoven and R. Landewe (2017). "Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **76**(6): 1113-1136.

Neto, G. R., J. S. Novaes, I. Dias, A. Brown, J. Vianna and M. S. Cirilo-Sousa (2017). "Effects of resistance training with blood flow restriction on haemodynamics: a systematic review." Clin Physiol Funct Imaging **37**(6): 567-574.

Newcomer, K. L., H. E. Krug and M. L. Mahowald (1993). "Validity and reliability of the timed-stands test for patients with rheumatoid arthritis and other chronic diseases." J Rheumatol **20**(1): 21-27.

Nielsen, J. L., P. Aagaard, R. D. Bech, T. Nygaard, L. G. Hvid, M. Wernbom, C. Suetta and U. Frandsen (2012). "Proliferation of myogenic stem cells in human skeletal muscle in response to low-load resistance training with blood flow restriction." J Physiol **590**(17): 4351-4361.

Ogawa, K., K. Sanada, S. Machida, M. Okutsu and K. Suzuki (2010). "Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women." Mediators Inflamm **2010**: 171023.

Paleolog, E. M. (2002). "Angiogenesis in rheumatoid arthritis." Arthritis Res **4 Suppl 3**: S81-90.

Pearson, S. J. and S. R. Hussain (2015). "A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy." Sports Med **45**(2): 187-200.

Pedersen, B. K. (2011). "Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases." Brain Behav Immun **25**(5): 811-816.

Pedersen, B. K. and B. Saltin (2006). "Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease." Scand J Med Sci Sports **16 Suppl 1**: 3-63.

Petrella, J. K., J. S. Kim, D. L. Mayhew, J. M. Cross and M. M. Bamman (2008). "Potent myofiber hypertrophy during resistance training in humans is associated with satellite cell-mediated myonuclear addition: a cluster analysis." J Appl Physiol (1985) **104**(6): 1736-1742.

Pincivero, D. M., V. Gandhi, M. K. Timmons and A. J. Coelho (2006). "Quadriceps femoris electromyogram during concentric, isometric and eccentric phases of fatiguing dynamic knee extensions." J Biomech **39**(2): 246-254.

Podsiadlo, D. and S. Richardson (1991). "The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons." J Am Geriatr Soc **39**(2): 142-148.

Prevoo, M. L., M. A. van 't Hof, H. H. Kuper, M. A. van Leeuwen, L. B. van de Putte and P. L. van Riel (1995). "Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **38**(1): 44-48.

Price, D. D., F. M. Bush, S. Long and S. W. Harkins (1994). "A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales." Pain **56**(2): 217-226.

Rall, L. C., S. N. Meydani, J. J. Kehayias, B. Dawson-Hughes and R. Roubenoff (1996). "The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition." Arthritis Rheum **39**(3): 415-426.

Rausch Osthoff, A. K., K. Niedermann, J. Braun, J. Adams, N. Brodin, H. Dagfinrud, T. Duruoz, B. A. Esbensen, K. P. Gunther, E. Hurkmans, C. B. Juhl, N. Kennedy, U. Kiltz, K. Knittle, M. Nurmohamed, S. Pais, G. Severijns, T. W. Swinnen, I. A. Pitsillidou, L. Warburton, Z. Yankov and T. P. M. Vliet Vlieland (2018). "2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis." Ann Rheum Dis **77**(9): 1251-1260.

Reeves, G. V., R. R. Kraemer, D. B. Hollander, J. Clavier, C. Thomas, M. Francois and V. D. Castracane (2006). "Comparison of hormone responses following light resistance exercise with partial vascular occlusion and

moderately difficult resistance exercise without occlusion." J Appl Physiol (1985) **101**(6): 1616-1622.

Riise, T., B. K. Jacobsen, J. T. Gran, H. J. Haga and E. Arnesen (2001). "Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study." Clin Rheumatol **20**(2): 123-127.

Roschel, H., M. Neves-Junior, B. Gualano, R. Barroso, C. Robles, A. L. de Sa Pinto, R. Fuller and F. R. Lima (2011). "Familiarisation with lower limb strength testing in middle-aged women with osteoarthritis of the knee." Physiotherapy **97**(4): 350-353.

Rossow, L. M., C. A. Fahs, V. D. Sherk, D. I. Seo, D. A. Bemben and M. G. Bemben (2011). "The effect of acute blood-flow-restricted resistance exercise on postexercise blood pressure." Clin Physiol Funct Imaging **31**(6): 429-434.

Roubenoff, R., J. Walsmith, N. Lundgren, L. Snyderman, G. J. Dolnikowski and S. Roberts (2002). "Low physical activity reduces total energy expenditure in women with rheumatoid arthritis: implications for dietary intake recommendations." Am J Clin Nutr **76**(4): 774-779.

Sato, Y. (2005). "The history and future of KAATSU Training." International Journal of Kaatsu Training Research **1**: 1-5.

Schakman, O., S. Kalista, C. Barbe, A. Loumaye and J. P. Thissen (2013). "Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy." Int J Biochem Cell Biol **45**(10): 2163-2172.

Scott, B. R., J. P. Loenneke, K. M. Slattery and B. J. Dascombe (2015). "Exercise with blood flow restriction: an updated evidence-based approach for enhanced muscular development." Sports Med **45**(3): 313-325.

Scott, D. L., F. Wolfe and T. W. Huizinga (2010). "Rheumatoid arthritis." Lancet **376**(9746): 1094-1108.

Senna, E. R., A. L. De Barros, E. O. Silva, I. F. Costa, L. V. Pereira, R. M. Ciconelli and M. B. Ferraz (2004). "Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach." J Rheumatol **31**(3): 594-597.

Silman, A. J. and J. E. Pearson (2002). "Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis." Arthritis Res **4 Suppl 3**: S265-272.

Simonsson, M., S. Bergman, L. T. Jacobsson, I. F. Petersson and B. Svensson (1999). "The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden." Scand J Rheumatol **28**(6): 340-343.

Singh, J. A., K. G. Saag, S. L. Bridges, Jr., E. A. Akl, R. R. Bannuru, M. C. Sullivan, E. Vaysbrot, C. McNaughton, M. Osani, R. H. Shmerling, J. R. Curtis, D. E. Furst, D. Parks, A. Kavanaugh, J. O'Dell, C. King, A. Leong, E. L. Matteson, J. T. Schousboe, B. Drevlow, S. Ginsberg, J. Grober, E. W. St Clair, E. Tindall, A. S. Miller, T. McAlindon and R. American College of (2016). "2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." Arthritis Care Res (Hoboken) **68**(1): 1-25.

Smolen, J. S., F. C. Breedveld, G. R. Burmester, V. Bykerk, M. Dougados, P. Emery, T. K. Kvien, M. V. Navarro-Compan, S. Oliver, M. Schoels, M. Scholte-Voshaar, T. Stamm, M. Stoffer, T. Takeuchi, D. Aletaha, J. L. Andreu, M. Aringer, M. Bergman, N. Betteridge, H. Bijlsma, H. Burkhardt, M. Cardiel, B. Combe, P. Durez, J. E. Fonseca, A. Gibofsky, J. J. Gomez-Reino, W. Graninger, P. Hannonen, B. Haraoui, M. Kouloumas, R. Landewe, E. Martin-Mola, P. Nash, M. Ostergaard, A. Ostor, P. Richards, T. Sokka-Isler, C. Thorne, A. G. Tzioufas, R. van Vollenhoven, M. de Wit and D. van der Heijde (2016). "Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force." Ann Rheum Dis **75**(1): 3-15.

Smolen, J. S., R. Landewe, J. Bijlsma, G. Burmester, K. Chatzidionysiou, M. Dougados, J. Nam, S. Ramiro, M. Voshaar, R. van Vollenhoven, D. Aletaha, M. Aringer, M. Boers, C. D. Buckley, F. Buttgereit, V. Bykerk, M. Cardiel, B. Combe, M. Cutolo, Y. van Eijk-Hustings, P. Emery, A. Finckh, C. Gabay, J. Gomez-Reino, L. Gossec, J. E. Gottenberg, J. M. W. Hazes, T. Huizinga, M. Jani, D. Karateev, M. Kouloumas, T. Kvien, Z. Li, X. Mariette, I. McInnes, E. Mysler, P. Nash, K. Pavelka, G. Poor, C. Richez, P. van Riel, A. Rubbert-Roth, K. Saag, J. da Silva, T. Stamm, T. Takeuchi, R. Westhovens, M. de Wit and D. van der Heijde (2017). "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update." Ann Rheum Dis **76**(6): 960-977.

Smolen, J. S., R. Landewe, F. C. Breedveld, M. Dougados, P. Emery, C. Gaujoux-Viala, S. Gorter, R. Knevel, J. Nam, M. Schoels, D. Aletaha, M. Buch, L. Gossec, T. Huizinga, J. W. Bijlsma, G. Burmester, B. Combe, M. Cutolo, C. Gabay, J. Gomez-Reino, M. Kouloumas, T. K. Kvien, E. Martin-Mola, I. McInnes, K. Pavelka, P. van Riel, M. Scholte, D. L. Scott, T. Sokka, G. Valesini, R. van Vollenhoven, K. L. Winthrop, J. Wong, A. Zink and D. van der Heijde (2010). "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs." Ann Rheum Dis **69**(6): 964-975.

Sokka, T., A. Hakkinen, H. Kautiainen, J. F. Maillefert, S. Toloza, T. Mork Hansen, J. Calvo-Alen, R. Oding, M. Liveborn, M. Huisman, R. Alten, C. Pohl, M. Cutolo, K. Immonen, A. Woolf, E. Murphy, C. Sheehy, E. Quirke, S. Celik, Y. Yazici, W. Tlustochowicz, D. Kapolka, V. Skakic, B. Rojkovich, R. Muller, S. Stropuviene, D. Andersone, A. A. Drosos, J. Lazovskis, T. Pincus and Q.-R. Group (2008). "Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study." Arthritis Rheum **59**(1): 42-50.

Solomon, D. H., A. Bitton, J. N. Katz, H. Radner, E. M. Brown and L. Fraenkel (2014). "Review: treat to target in rheumatoid arthritis: fact, fiction, or hypothesis?" Arthritis Rheumatol **66**(4): 775-782.

Stenstrom, C. H. and M. A. Minor (2003). "Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **49**(3): 428-434.

Strasser, B., G. Leeb, C. Strehlow, W. Schobersberger, P. Haber and E. Cauza (2011). "The effects of strength and endurance training in patients with rheumatoid arthritis." Clin Rheumatol **30**(5): 623-632.

Suga, T., K. Okita, N. Morita, T. Yokota, K. Hirabayashi, M. Horiuchi, S. Takada, T. Takahashi, M. Omokawa, S. Kinugawa and H. Tsutsui (2009). "Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction." J Appl Physiol (1985) **106**(4): 1119-1124.

Suga, T., K. Okita, S. Takada, M. Omokawa, T. Kadoguchi, T. Yokota, K. Hirabayashi, M. Takahashi, N. Morita, M. Horiuchi, S. Kinugawa and H. Tsutsui (2012). "Effect of multiple set on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction." Eur J Appl Physiol **112**(11): 3915-3920.

Takano, H., T. Morita, H. Iida, K. Asada, M. Kato, K. Uno, K. Hirose, A. Matsumoto, K. Takenaka, Y. Hirata, F. Eto, R. Nagai, Y. Sato and T. Nakajima (2005). "Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow." Eur J Appl Physiol **95**(1): 65-73.

Takarada, Y., Y. Nakamura, S. Aruga, T. Onda, S. Miyazaki and N. Ishii (2000). "Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion." J Appl Physiol (1985) **88**(1): 61-65.

Takarada, Y., Y. Sato and N. Ishii (2002). "Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes." Eur J Appl Physiol **86**(4): 308-314.

Takarada, Y., H. Takazawa, Y. Sato, S. Takebayashi, Y. Tanaka and N. Ishii (2000). "Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans." J Appl Physiol (1985) **88**(6): 2097-2106.

Thomas, J. L. (2013). "Helpful or harmful? Potential effects of exercise on select inflammatory conditions." Phys Sportsmed **41**(4): 93-100.

van den Ende, C. H., F. C. Breedveld, S. le Cessie, B. A. Dijkmans, A. W. de Mug and J. M. Hazes (2000). "Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial." Ann Rheum Dis **59**(8): 615-621.

van den Ende, C. H., J. M. Hazes, S. le Cessie, W. J. Mulder, D. G. Belfor, F. C. Breedveld and B. A. Dijkmans (1996). "Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomised clinical trial." Ann Rheum Dis **55**(11): 798-805.

van den Ende, C. H., T. P. Vliet Vlieland, M. Munneke and J. M. Hazes (2000). "Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis." Cochrane Database Syst Rev(2): CD000322.

Vechin, F. C., C. A. Libardi, M. S. Conceicao, F. R. Damas, M. E. Lixandrao, R. P. Berton, V. A. Tricoli, H. A. Roschel, C. R. Cavaglieri, M. P. Chacon-Mikahil and C. Ugrinowitsch (2015). "Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly." J Strength Cond Res **29**(4): 1071-1076.

Walsmith, J. and R. Roubenoff (2002). "Cachexia in rheumatoid arthritis." Int J Cardiol **85**(1): 89-99.

Wernbom, M., W. Apro, G. Paulsen, T. S. Nilsen, E. Blomstrand and T. Raastad (2013). "Acute low-load resistance exercise with and without blood flow restriction increased protein signalling and number of satellite cells in human skeletal muscle." Eur J Appl Physiol **113**(12): 2953-2965.

West, D. W., N. A. Burd, J. E. Tang, D. R. Moore, A. W. Staples, A. M. Holwerda, S. K. Baker and S. M. Phillips (2010). "Elevations in ostensibly anabolic hormones with resistance exercise enhance neither training-induced muscle hypertrophy nor strength of the elbow flexors." J Appl Physiol (1985) **108**(1): 60-67.

West, D. W., G. W. Kujbida, D. R. Moore, P. Atherton, N. A. Burd, J. P. Padzik, M. De Lisio, J. E. Tang, G. Parise, M. J. Rennie, S. K. Baker and S. M. Phillips (2009). "Resistance exercise-induced increases in putative anabolic hormones do not enhance muscle protein synthesis or intracellular signalling in young men." J Physiol **587**(Pt 21): 5239-5247.

West, D. W. and S. M. Phillips (2012). "Associations of exercise-induced hormone profiles and gains in strength and hypertrophy in a large cohort after weight training." Eur J Appl Physiol **112**(7): 2693-2702.

Westhoff, G., R. Rau and A. Zink (2008). "Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group." Rheumatology (Oxford) **47**(6): 849-854.

Wilcox, S., C. Der Ananian, J. Abbott, J. Vrazel, C. Ramsey, P. A. Sharpe and T. Brady (2006). "Perceived exercise barriers, enablers, and benefits among exercising and nonexercising adults with arthritis: results from a qualitative study." Arthritis Rheum **55**(4): 616-627.

Wilkinson, T. J., A. B. Lemmey, R. J. Clayton, J. G. Jones and T. D. O'Brien (2018). "The 8-foot up and go test is the best way to assess physical function in the rheumatoid arthritis clinic" Rheumatology Advances in Practice **0**: 1-8.

Wolfe, F. (1996). "The natural history of rheumatoid arthritis." J Rheumatol Suppl **44**: 13-22.

Yasuda, T., T. Abe, W. F. Brechue, H. Iida, H. Takano, K. Meguro, M. Kurano, S. Fujita and T. Nakajima (2010). "Venous blood gas and metabolite response to low-intensity muscle contractions with external limb compression." Metabolism **59**(10): 1510-1519.

Yasuda, T., W. F. Brechue, T. Fujita, J. Shirakawa, Y. Sato and T. Abe (2009). "Muscle activation during low-intensity muscle contractions with restricted blood flow." J Sports Sci **27**(5): 479-489.

Yasuda, T., K. Fukumura, T. Fukuda, Y. Uchida, H. Iida, M. Meguro, Y. Sato, T. Yamasoba and T. Nakajima (2014). "Muscle size and arterial stiffness after blood flow-restricted low-intensity resistance training in older adults." Scand J Med Sci Sports **24**(5): 799-806.